

Neue Medikamente in der Diabetes Therapie

Dr. med. Winfried Keuthage Diabetologe DDG
Schwerpunktpraxis für Diabetes und Ernährungsmedizin Münster
www.diabetes-praxis-muenster.de

Transparenzerklärung

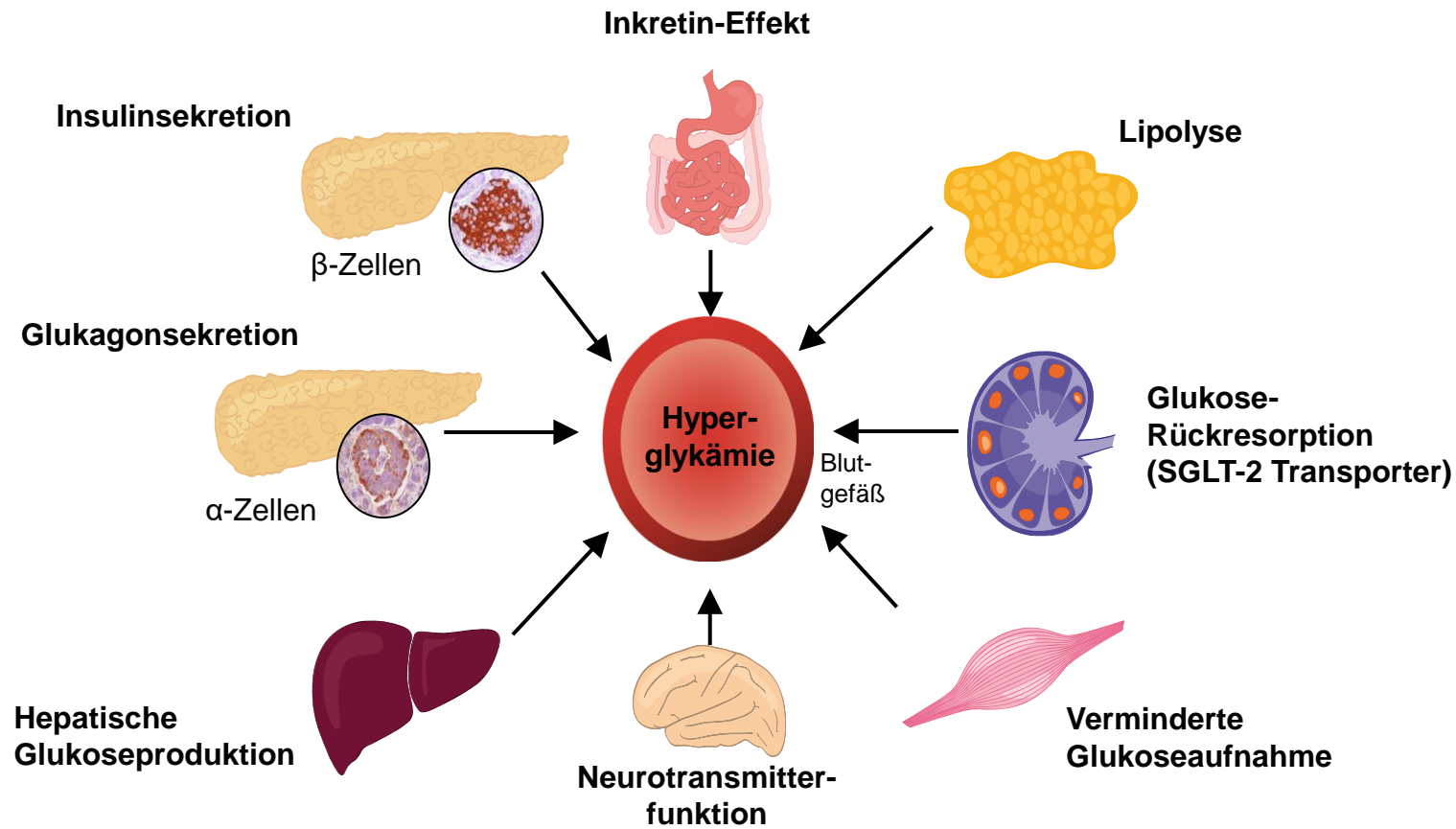
Vortragshonorare oder Studienhonorare
in den vergangenen drei Jahren:

Akademie für ärztliche Fortbildung Westfalen-Lippe (AKWL),
Abbott, AstraZeneca, BDI, BerlinChemie, Böhringer
Ingelheim, Dexcom, Kassenärztliche Vereinigung
Westfalen-Lippe (KVWL), Lilly Deutschland GmbH,
Medtronic, MSD, MedicalTribune, NovoNordisk, Urgo,
Sanofi, Santis,
Verband der Diabetes-Beratungs- und Schulungsberufe in
Deutschland e.V. (VDBD),
Verband für Ernährung und Diätetik e.V. (VFED)





Neue Medikamente in der Diabetes Therapie

- SGLT2-Inhibitoren
- GLP-1-RA
- Inkretin-basierte Kombinationstherapie

Verschiedene Wirkansätze bei Diabetes mellitus Typ 2



Zusatznutzen moderner Antidiabetika

	Metformin ¹	SH ²	DPP4i ^{3,4}	SGLT2i ^{5,6}	GLP1-RA ⁷	Insulin ⁸
 HbA _{1c}	↓	↓	↓	↓	↓	↓
 Gewicht	↔ (↓)	↑ ¹⁰	↔	↓ [#]	↓	↑ ¹³
 Hypo- glykämien	↔	↑ ¹⁰	↔	↔	↔	↑
 Blutdruck	↔ ⁹	↔ ¹¹	↔ ¹²	↓ [#]	↓ (↔) ¹²	↔ ¹⁴

Im Rahmen der Therapie des Typ-2-Diabetes.

SH = Sulfonylharnstoff; DPP4i = Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibitor; SGLT2i = Natrium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor; GLP1-RA = Glucagon-like Peptide Rezeptoragonist.

Referenzen: 1. Fachinformation Metformin, April 2017. | 2. Fachinformation Glimepirid, Juli 2015. | 3. Fachinformation Sitagliptin, Aug. 2018. | 4. Fachinformation Saxagliptin, Aug.2018. | 5. Fachinformation Empagliflozin, Jan 2019. | 6. Fachinformation Dapagliflozin, Nov. 2018. | 7. Fachinformation Liraglutid, Juli 2017. |

8. Fachinformation Insulin, Aug. 2017. | 9. Wulffelé MG et al. J Intern Med. 2004; 256(1): 1-14. | 10. Chaudhry ZW et al. Diabetes Care 2006; 29(3): 493-497. | 11.

Zhang F et al. Endocrine 2013; 44(3): 648-58. | 12. Reid T. Clinical Diabetes 2012; 30(1): 3-12. | 13. Russel-Jones D, Khan R Diabetes Obes Metab. 2007 Nov;9(6):799-

812. | 14. Persson SU Int J Angiol. 2007; 16(4): 135-38.

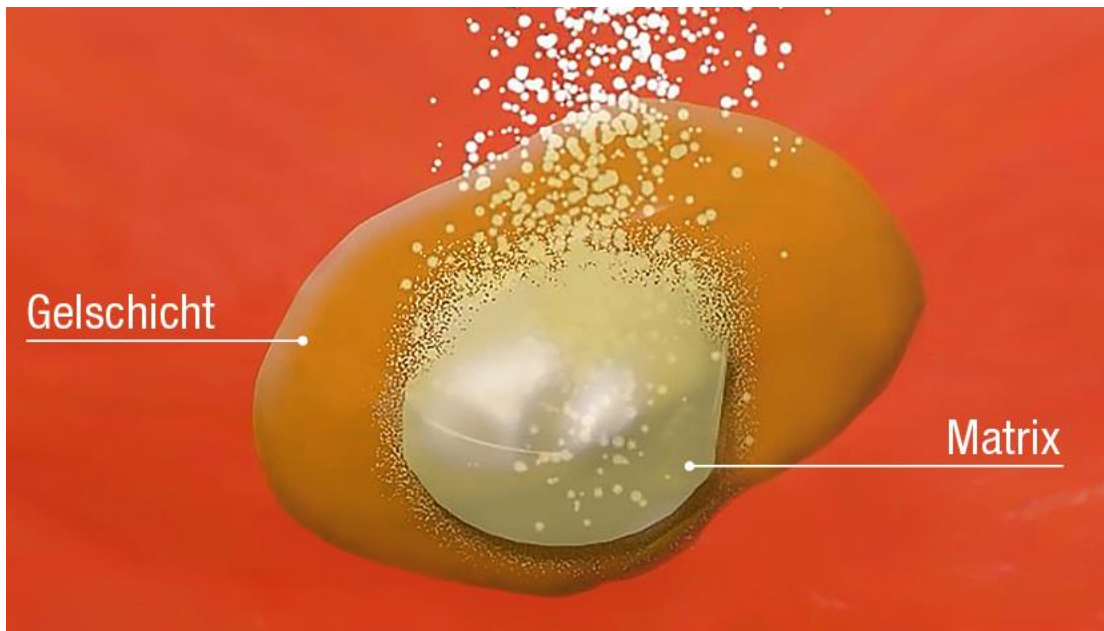
Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes: Metformin

In keiner der in den Review einbezogenen Studien wurden Laktatazidosen oder Amputationen der unteren Extremitäten berichtet. Im AHRQ-Report wurden zwei Studien identifiziert, die das Risiko der Metformintherapie für eine Laktatazidose im Vergleich zu einer Therapie ohne Metformin berichten (2 Studien, n = 886, 16 bis 18 Wochen). In beiden Studien wurde kein Fall einer Laktatazidose beschrieben. Ein anderer in der strukturierten Recherche identifizierte Cochrane-Review aus 2010 untersuchte die Inzidenz fataler und nicht-fataler Laktatazidosen unter Metformintherapie bei Typ-2-Diabetes in Studien [55]. In die Analyse wurden 347 Studien (prospektive, vergleichende Studien und Kohortenstudien) betrachtet. In keiner der Studien (insgesamt 70 490 Patientenjahre Metformintherapie und 55 451 Patientenjahre in der Vergleichsgruppe) wurde eine Laktatazidose berichtet. Die Übertragbarkeit auf die Inzidenz außerhalb von Studien ist nur sehr eingeschränkt möglich.

In der 1. Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes von 2014 hatten die Autor*innen die UKPDS-34-Studie als Evidenz für den Effekt auf makrovaskuläre Outcomes bei übergewichtigen Patienten herangezogen: *In der UKPDS 34 (mittleres Follow-Up 10,7 Jahre) fand sich unter einer intensivierten (zielwertorientierten) Therapie mit Metformin bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes eine geringere Häufigkeit von diabetesbedingten Endpunkten und der Gesamtsterblichkeit als unter einer intensivierten Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Chlorpropamid) oder Insulin [56]. Im Vergleich zur konventionellen Behandlung (primär Diät) kam es unter einer intensivierten Metformintherapie zu einer stärkeren Reduktion von diabetesbedingten Endpunkten, diabetesbedingten Todesfällen, der Gesamtsterblichkeit und von Myokardinfarkten [56–58] (zitiert nach [2]).*

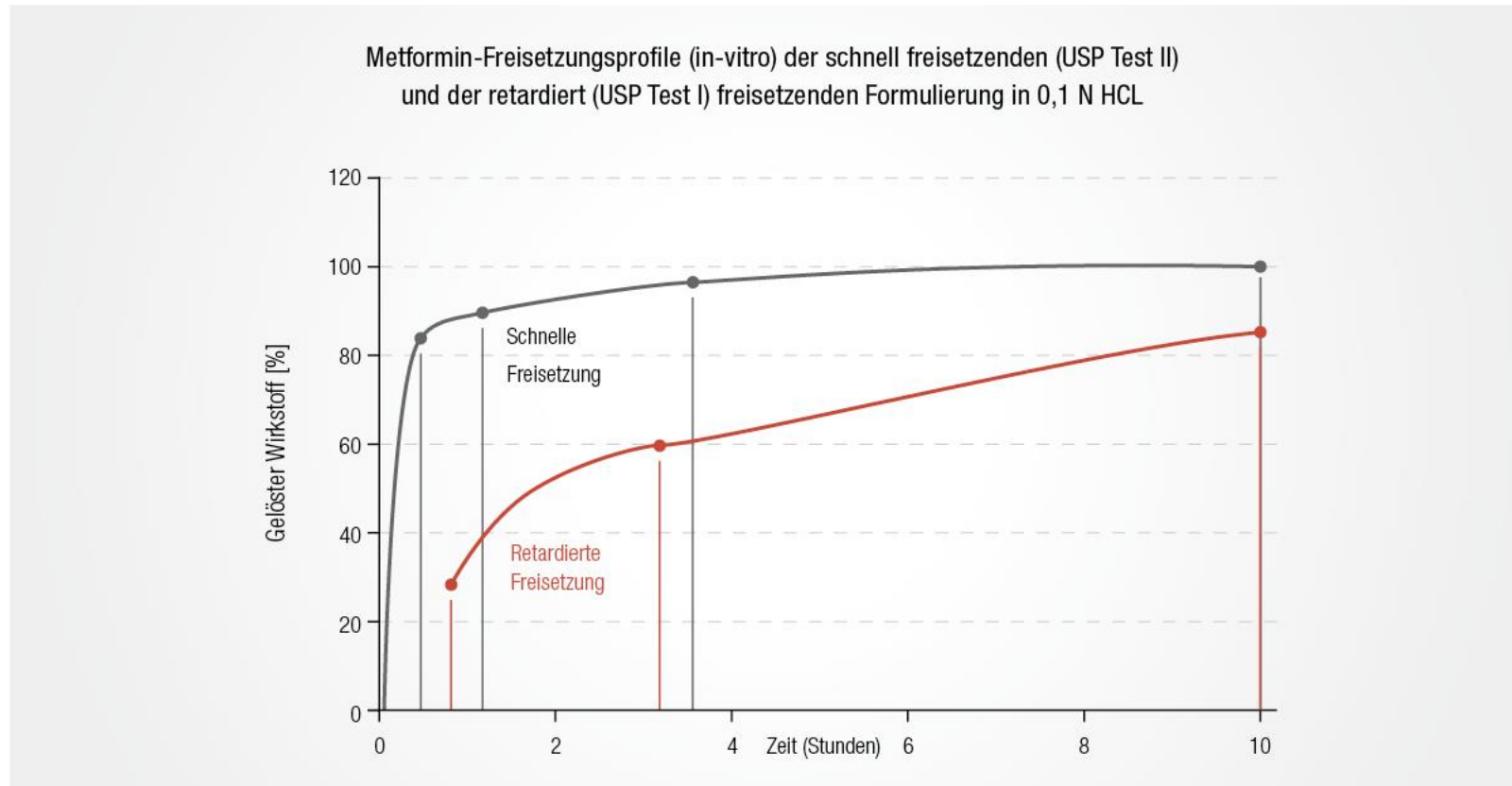
Da bislang keine neuen Studienergebnisse zur Überlegenheit von Metformin gegenüber Placebo oder nicht medikamentösen Maßnahmen identifiziert wurden und auch nicht zu erwarten sind, die den Konsens von 2014 infrage stellen, bleibt nach Ansicht der Leitliniengruppe Metformin das Mittel der ersten Wahl.

Metformin XR: Retardierte Freisetzung

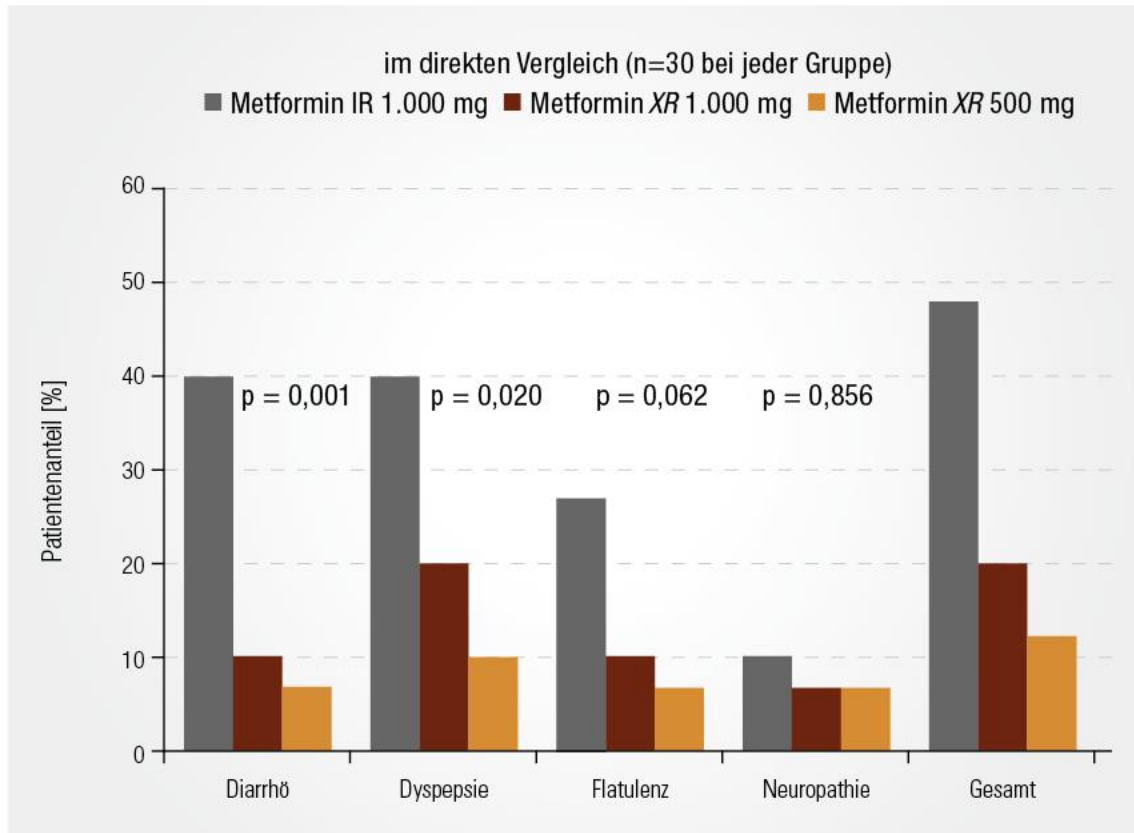


- **XR** = **EX**tended **R**elease
- Im Magen-Darm-Trakt bildet der Hilfsstoff Hypromellose eine Gelschicht
- Wirkstoff in der trockenen Matrix
- Retardierte Freisetzung > 10 h durch die Gelschicht
- Tablettenhüllen können in den Faeces vorhanden sein

Retardierte Wirkstofffreisetzung von > 80 % über 10 Stunden statt in 30 Minuten bei schnell freisetzenden Metformin-Formulierungen (in-vitro)



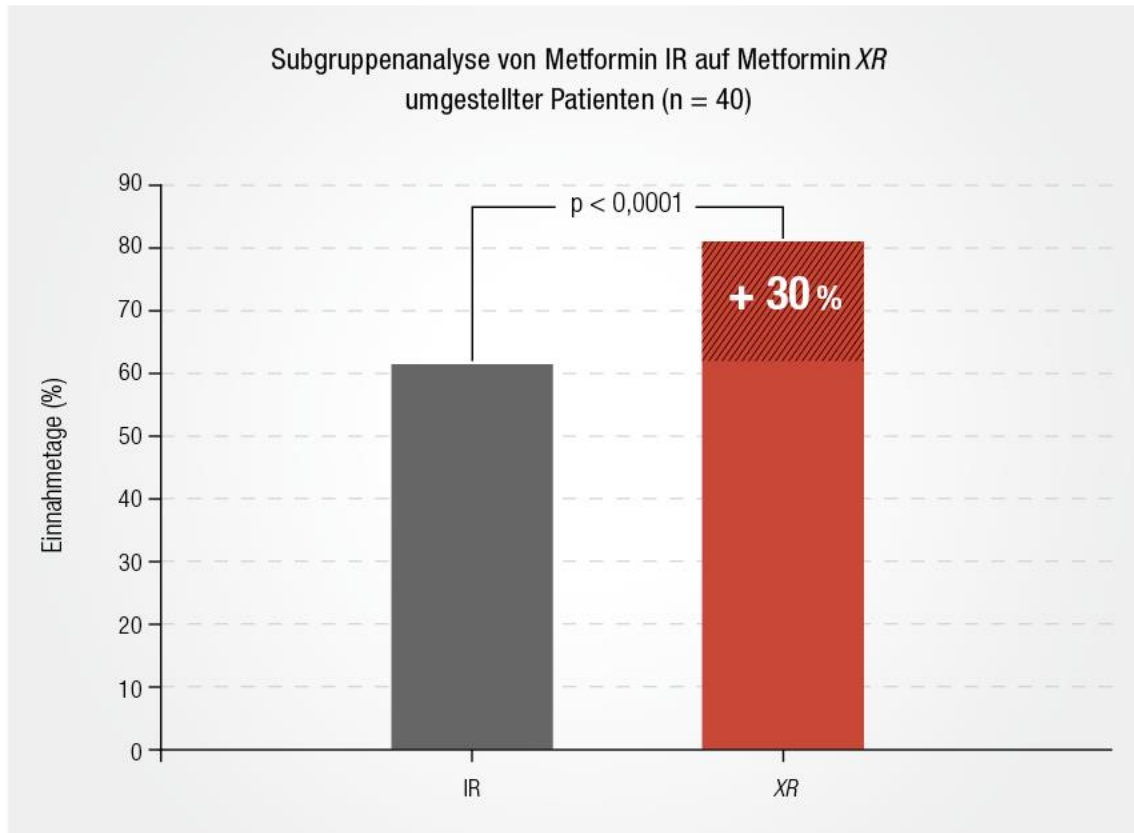
Diarrhö und Dyspepsie traten bei verzögerter Freisetzung im Vergleich zum schnell freisetzendem Metformin signifikant seltener auf.



Studiendesign

- Randomisierte, kontrollierte monozentrische Studie aus Lahore (Pakistan)
- 90 neu diagnostizierte Typ-2-Diabetes-Patienten
- 1:1:1 auf drei Gruppen randomisiert
- Erhielten drei Monate 2x täglich Metformin IR 1.000 mg oder 2x täglich Metformin XR 1.000 mg bzw. Metformin XR 500 mg.
- Untersucht wurden zu Studienbeginn und -abschluss HbA_{1c} sowie wöchentlicher Nüchtern- und Zufallsblutzucker
- Metformin XR enthielt eine Polymermatrix
- Die in dieser Studie verwendeten Marken wurden nicht veröffentlicht

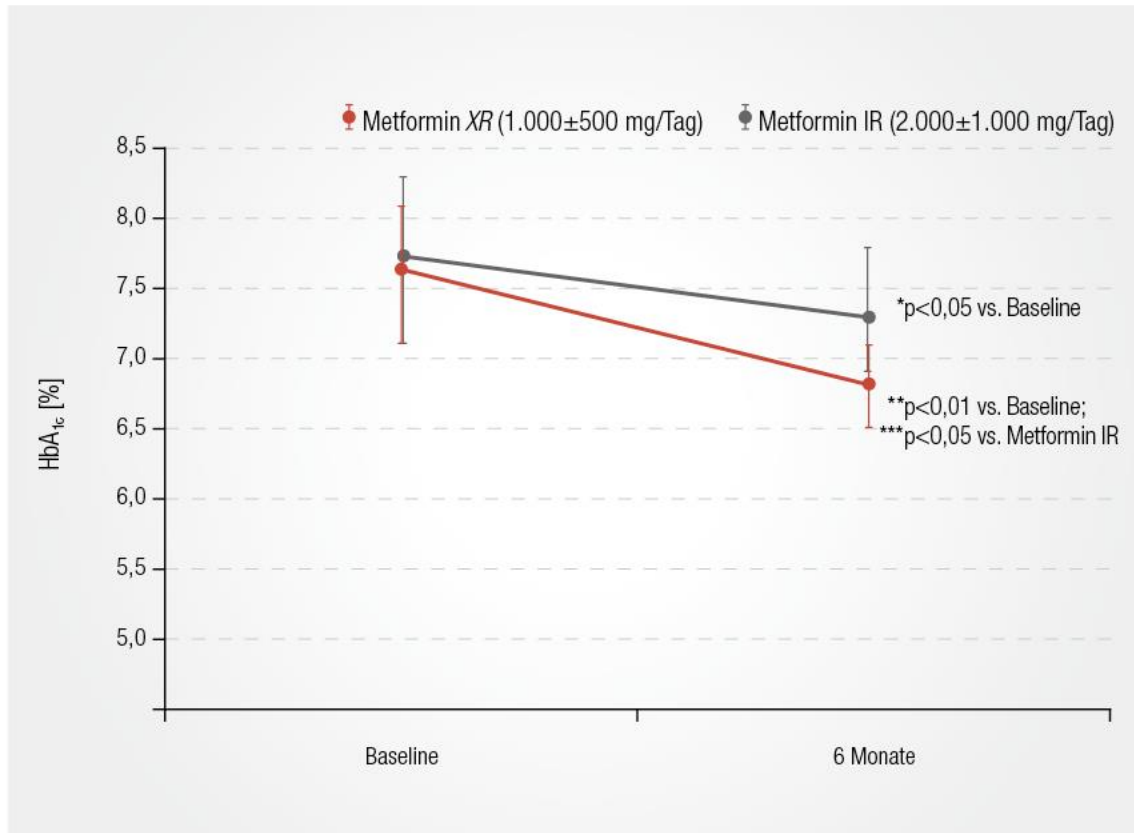
Metformin *XR*: verbesserte Adhärenz



Studiendesign

- Retrospektive Datenbankauswertung (DARTS) aus Schottland zwischen 01.01.1993 und 31.12.2006 unter Einschluss von 10.772 Patienten. Die Adhärenz der 137 Patienten auf Metformin *XR* (80 %) war besser als die der IR-Patienten (72 %, $p = 0,0026$).
- Es wurden u. a. eine Subgruppe von 40 neu von Metformin IR auf Metformin *XR* (Glucophage *XR*) umgestellten Patienten mit der Methode des paarweisen Vergleichs (Pairwise comparison) mit Metformin IR Patienten verglichen. Es zeigte sich eine um 30 % signifikant verbesserte Adhärenz (s. Abb).

Vergleich der HbA_{1c}-Senkung IR vs. XR



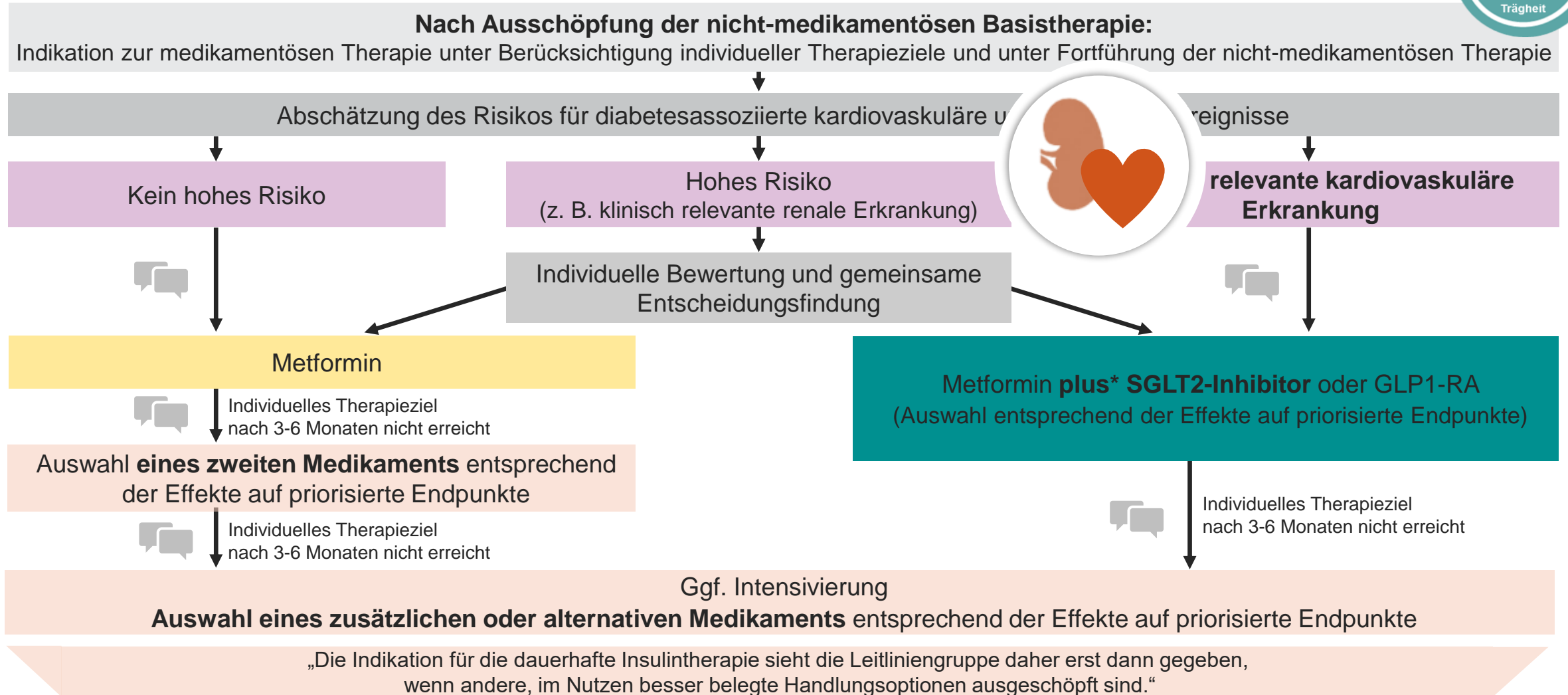
IR: schnellfreisetzend; XR: retardiert freisetzend

Studiendesign

- Einschluss von 253 Patienten mit Typ-2-Diabetes mit Ernährungstherapie und unzureichender HbA_{1c}-Einstellung (7,0 %-8,5 %).
- Randomisierte Gruppenteilung Metformin IR (n=128) oder Metformin XR (n=125) für einen Zeitraum von 6 Monaten in maximal verträglicher Dosis.
- Die durchschnittliche Dosis von Metformin IR betrug 2.000 ± 1.000 mg/Tag, Metformin XR 1.000 ± 500 mg/Tag.
- Untersuchung der Effekte auf HbA_{1c}, Nüchtern- und postprandiale Glukose, Körpergewicht, Nüchtern-Plasmainsulin (FPI), HOMA-IR (Insulinresistenz), Lipidprofil, Adipozytokine, incl. Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), hochempfindliches C-reaktives Protein (hs-CRP), Visfatin und Vaspin.
- Zu Studienbeginn und nach 6 Monaten Beurteilung der Patientenzufriedenheit mittels validierter Fragebögen.
- Metformin IR und XR wurden frei von der Firma Bruno Farmaceutici (Rom, Italien) zur Verfügung gestellt.

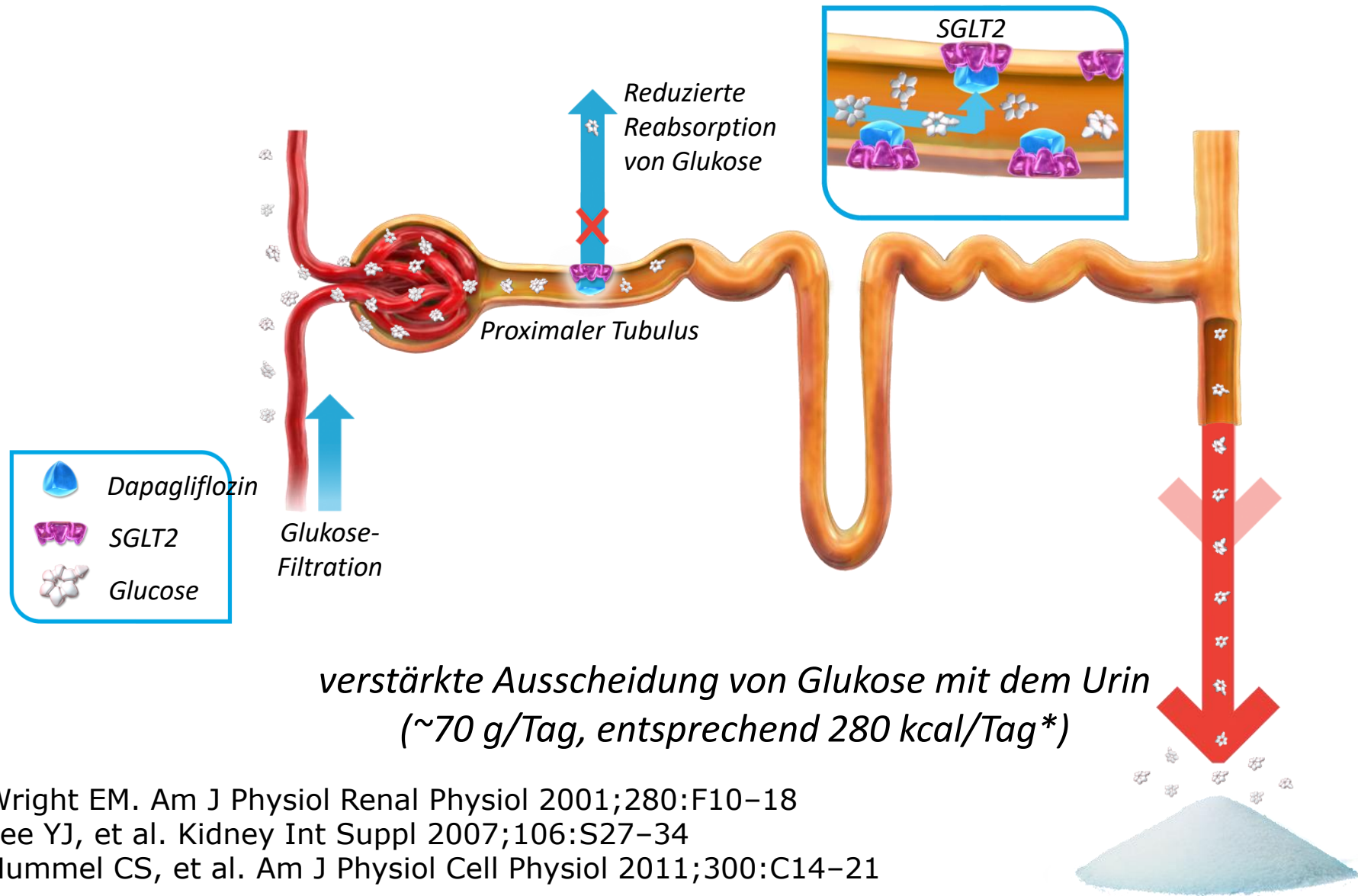
Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes: Organprotektion im Fokus - unabhängig vom HbA_{1c}

Alle 3-6
Monate neu
bewerten und
anpassen zur
Vermeidung
von klinischer
Trägheit



Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung. *Bei einem HbA_{1c} von ≤ 7% liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Herzinsuffizienz vor. Der Algorithmus bezieht sich nicht auf Patient*innen mit schwerer Stoffwechseldekompensation bzw. Notfallsituationen. Aktuelle Fachinformationen sind zu berücksichtigen. . Referenz: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [cited: 2021-03-25]. DOI: 10.6101/AZQ/000475 www.leitlinien.de/diabetes.

Hemmung der SGLT-2-Rückresorption



*verstärkte Ausscheidung von Glukose mit dem Urin
(~70 g/Tag, entsprechend 280 kcal/Tag*)*

Wright EM. Am J Physiol Renal Physiol 2001;280:F10-18

Lee YJ, et al. Kidney Int Suppl 2007;106:S27-34

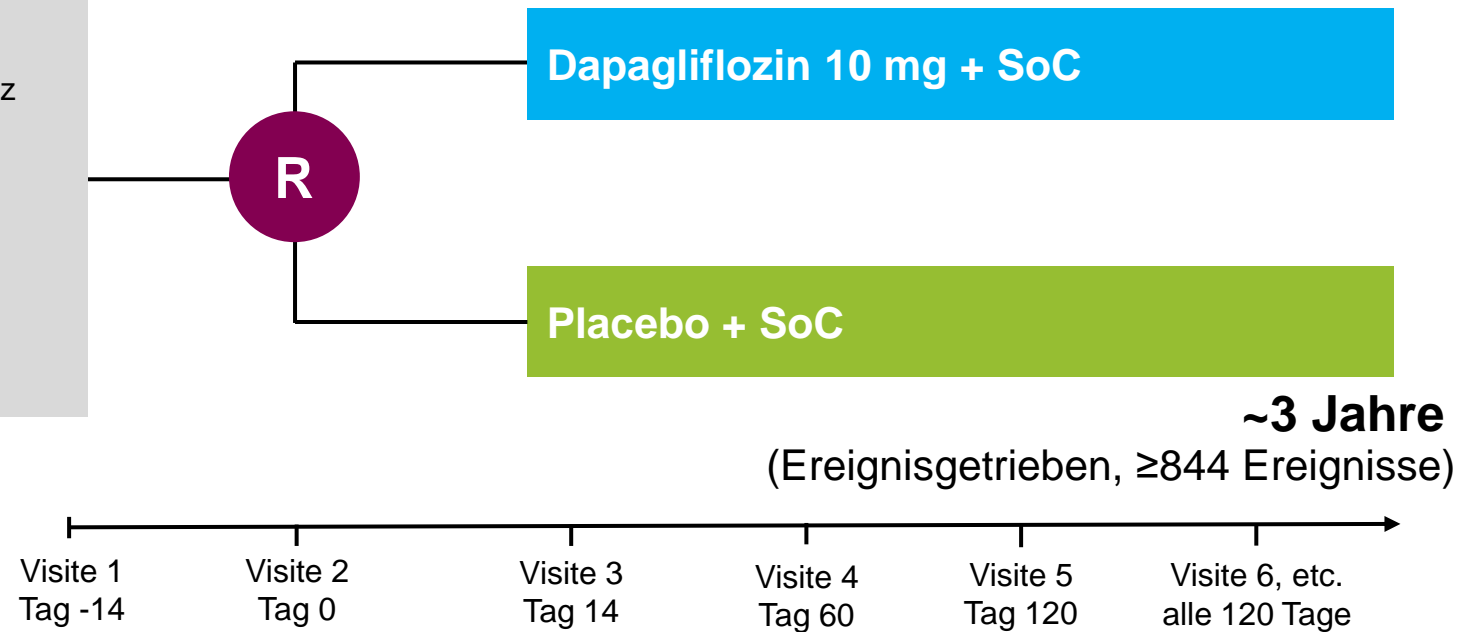
Hummel CS, et al. Am J Physiol Cell Physiol 2011;300:C14-21

DAPA-HF: Studiendesign

Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 18 Jahre
- Patienten mit manifester Herzinsuffizienz (mit oder ohne Diabetes); $\geq 30\%$ der Patienten mit T2DM
- **LVEF $\leq 40\%$**
- NT-proBNP ≥ 600 pg/mL[#]
- eGFR ≥ 30 mL/min/1,73m^{2*}
- Stabile Standardtherapie für HFrEF

4.744 Patienten



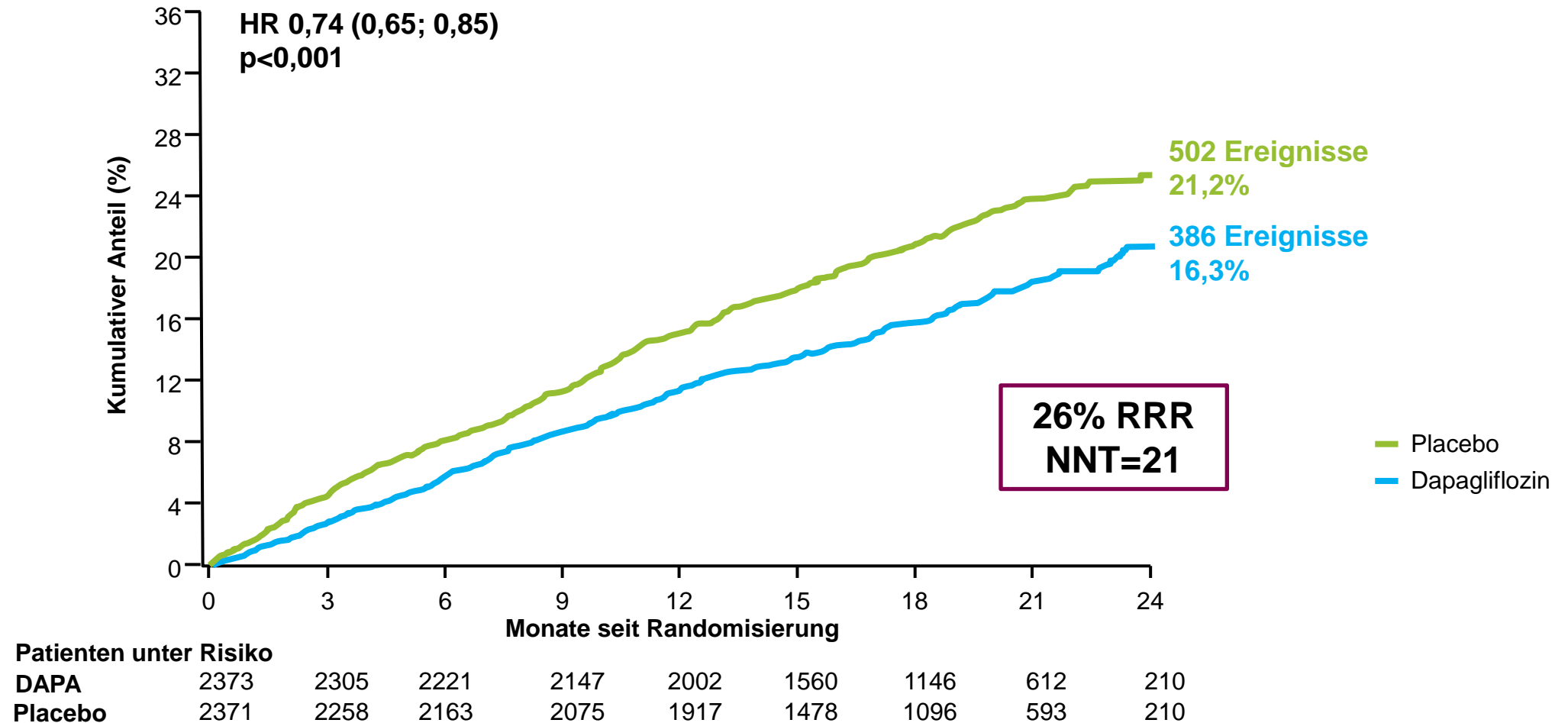
PRIMÄRER ENDPUNKT

- Zusammengesetzter Endpunkt aus CV-Tod, HHI oder notfallmäßigem Arztkontakt wegen HI

EKG, Elektrokardiogramm; HHI, Hospitalisierung aufgrund von HI; HI, Herzinsuffizienz; NT-proBNP, N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; R, Randomisierung; SoC, Standardtherapie (*Standard-of-Care*); T2DM, Typ 2 Diabetes mellitus. *CKD-EPI Formel [#]falls HHI innerhalb der letzten 12 Monate NT-proBNP ≥ 400 pg/mL, bei begleitendem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern während Studienvsited 1 muss NT-proBNP ≥ 900 pg/mL sein

DAPA-HF

Primärer Endpunkt: CV-Tod, HHI oder notfallmäßiger Arztkontakt wegen HI



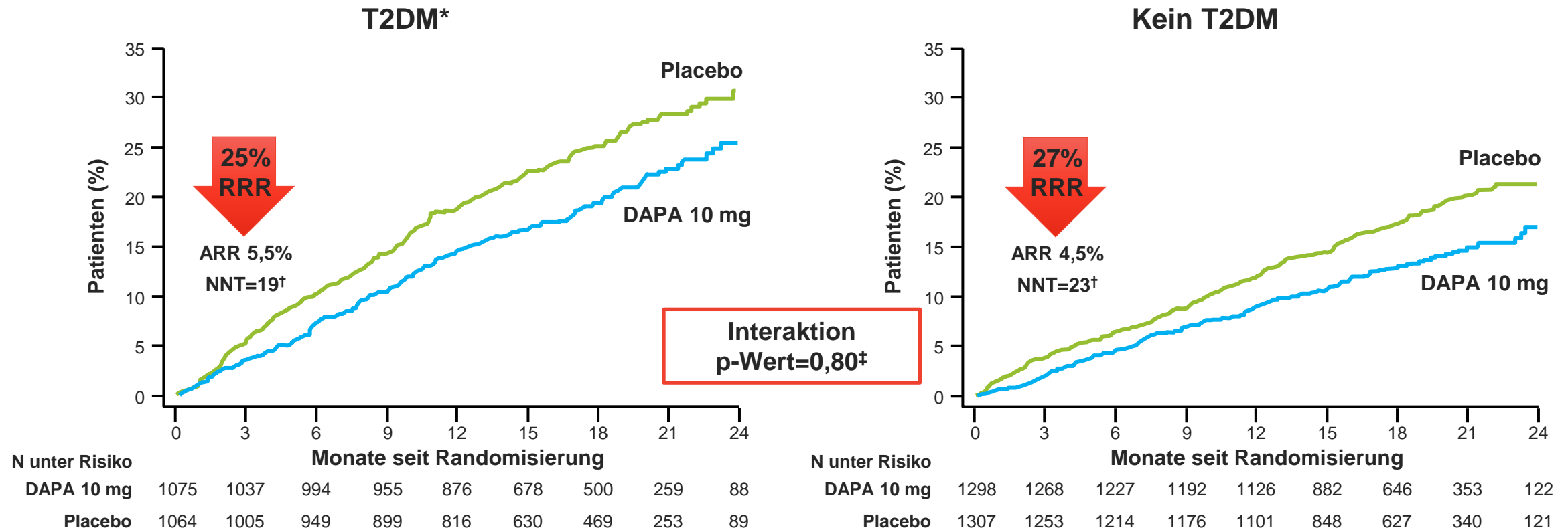
CV, kardiovaskulär; DAPA, Dapagliflozin; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HI, Herzinsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; NNT, *Number-Needed-to-Treat*; RRR, relative Risikoreduktion.

Modifiziert nach: 1. McMurray J. Präsentiert auf dem *ESC Congress*. 1. September, 2019; Paris, Frankreich; 2. McMurray JJV, et al. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008.

DAPA-HF

Dapagliflozin reduzierte signifikant den primären Endpunkt unabhängig vom Diabetes-Status

Primärer Endpunkt nach Diabetes-Status und HbA_{1c}



*Umfasst 1.983 Patienten mit bereits diagnostiziertem Diabetes und 154 Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5\%$ bei der 1. und 2. Studienvsitede; #Nomineller p-Wert; †NNT=1/ARR; ‡Ein nicht-signifikantes Ergebnis für einen Interaktionstest kann als Wirkungskonsistenz über die Subgruppen angesehen werden.²
ARR, absolute Risikoreduktion; DAPA, Dapagliflozin; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall; NNT, Number-Needed-to-Treat; RRR, relative Risikoreduktion; T2DM, Typ 2 Diabetes mellitus.

DAPA-CKD Studiendesign



4.304 randomisierte Patienten
Mediane Follow-up-Zeit: 2,4 Jahre

Wichtigste Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 18 Jahre
- eGFR ≥ 25 bis ≤ 75 mL/min/1,73 m²
- UACR ≥ 200 bis ≤ 5.000 mg/g
- Stabile max. tolerierte ACEi/ARB-Dosis für ≥ 4 Wochen
- T2DM und kein T2DM

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Typ 1 Diabetes
- Polyzystische Nierenerkrankung, Lupus-Nephritis oder ANCA-assoziierte Vaskulitis
- Immunsuppressive Therapie ≤ 6 Monate vor Studieneinschluss

R 1:1

Dapagliflozin 10 mg 1x täglich
+ aktuelle Hintergrundtherapie

Placebo 1x täglich
+ aktuelle Hintergrundtherapie

Kombinierter primärer Endpunkt

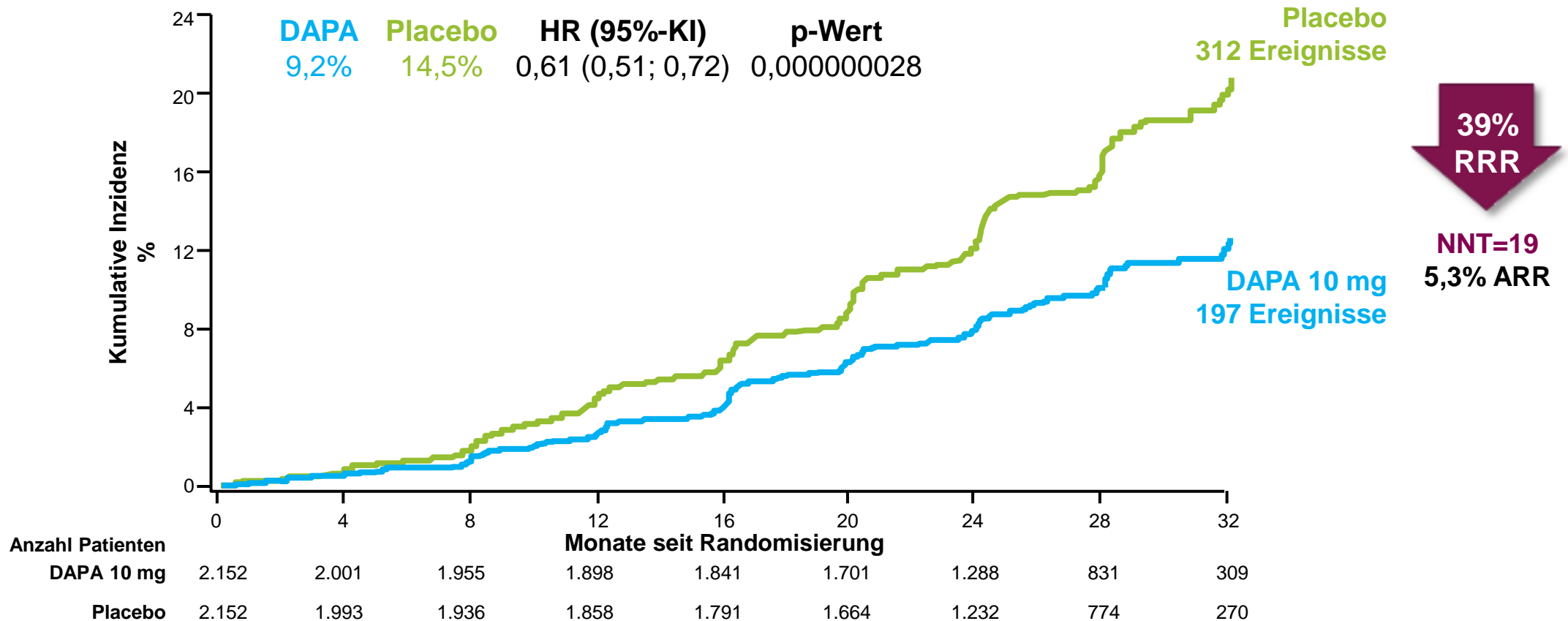
- Zeit bis zum Auftreten einer der Komponenten:
 - eGFR-Reduktion ≥ 50 % ab Ausgangswert (bestätigt durch Serumkreatinin ≥ 28 Tage)
 - Terminale Niereninsuffizienz, definiert als eGFR < 15 mL/min/1,73 m², chronische Dialysepflicht oder Nierentransplantation
 - Kardiovaskulär oder renal bedingter Tod

Sekundäre Endpunkte

- Zeit bis zum Auftreten des kombinierten renalen Endpunktes:
 - ≥ 50 % eGFR-Reduktion vom Ausgangswert (bestätigt durch Serumkreatinin ≥ 28 Tage)
 - Terminale Niereninsuffizienz definiert als eGFR < 15 mL/min/1,73 m², chronischer Dialysepflicht oder Nierentransplantation
 - Renaler Tod
- Zeit bis zum Auftreten von entweder kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
- Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache

ACEi, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ANCA, anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper; ARB, Angiotensin-Rezeptor-Blocker; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; T2DM, Typ 2 Diabetes mellitus; UACR, Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin.

DAPA-CKD Primärer Endpunkt: Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD, renaler oder CV-Tod*



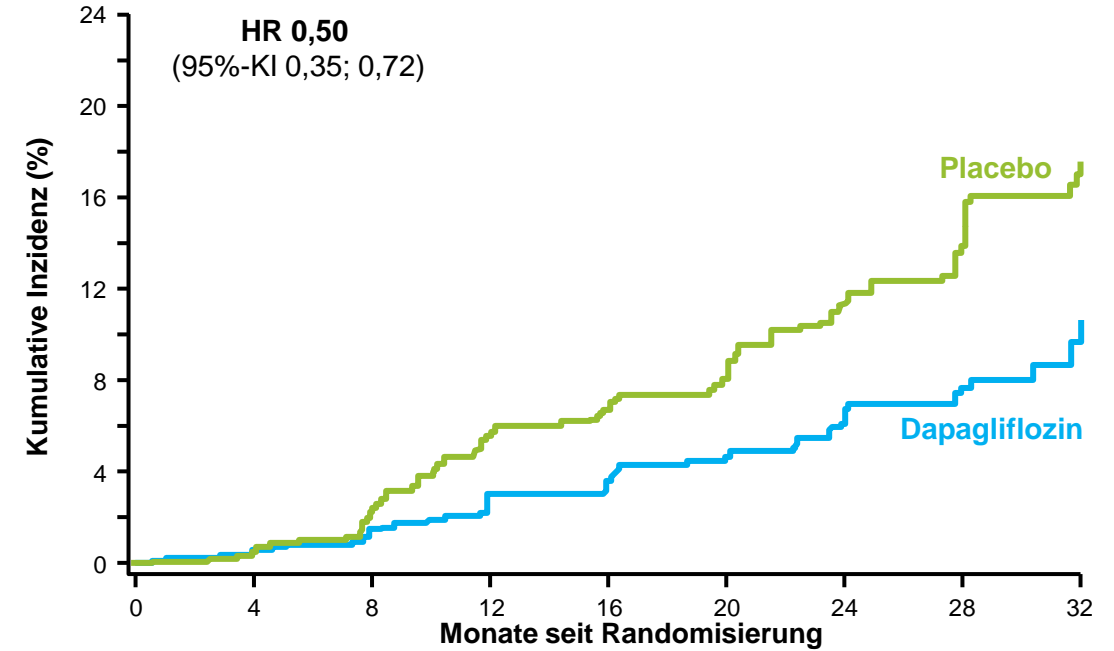
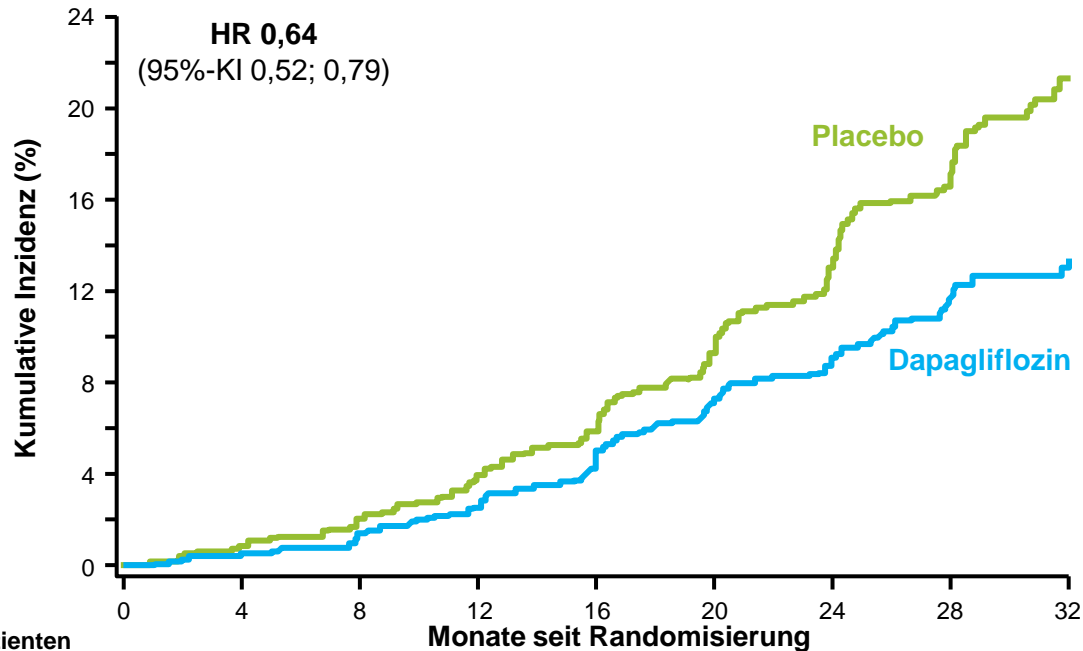
*ESRD war definiert als die Notwendigkeit einer Erhaltungsdialyse (Peritoneal- oder Hämodialyse) für mindestens 28 Tage und einer Nierentransplantation oder eine anhaltende eGFR <15 mL/min/1,73 m² für mindestens 28 Tage. Renaler Tod war definiert als Tod aufgrund von ESRD, wenn die Dialysebehandlung aus irgendeinem Grund absichtlich verweigert wurde. ARR, absolute Risikoreduktion; CV, kardiovaskulär; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD, terminale Niereninsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall; NNT, Number-Needed-to-Treat; RRR, relative Risikoreduktion.

DAPA-CKD – Subgruppenanalyse nach Diabetes-Status

Primärer Endpunkt: Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD, CV Tod, renaler Tod*

T2DM

Kein T2DM



Anzahl Patienten	0	4	8	12	16	20	24	28	32
Dapagliflozin	1455	1383	1349	1307	1262	1155	910	580	215
Placebo	1451	1360	1321	1275	1224	1130	868	545	190

Anzahl Patienten	0	4	8	12	16	20	24	28	32
Dapagliflozin	697	618	606	591	579	546	378	251	94
Placebo	701	633	615	583	567	534	364	229	80

p-Wert Interaktion=0,24

*ESRD war definiert als die Notwendigkeit einer Erhaltungsdialyse (Peritoneal- oder Hämodialyse) für mindestens 28 Tage und einer Nierentransplantation oder eine anhaltende eGFR <15 mL/min/1,73 m² für mindestens 28 Tage. Renaler Tod war definiert als Tod aufgrund von ESRD, wenn die Dialysebehandlung aus irgendeinem Grund absichtlich verweigert wurde.
eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD, terminale Niereninsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall; T2DM, Typ 2 Diabetes mellitus.

Dapagliflozin: Zulassung und GFR-Grenze



Dapagliflozin 10 mg 1x täglich ohne Titration



GFR-Grenze für Therapiebeginn

≥25 mL/min



Dapagliflozin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- Chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne T2DM
- Herzinsuffizienz (HFrEF) mit und ohne T2DM
- T2DM



zusätzlich zur Standardtherapie*



weitere medikamentöse HFrEF-Therapien**



zusätzliche glykämische Kontrolle in Betracht ziehen, wenn eGFR <45 mL/min***

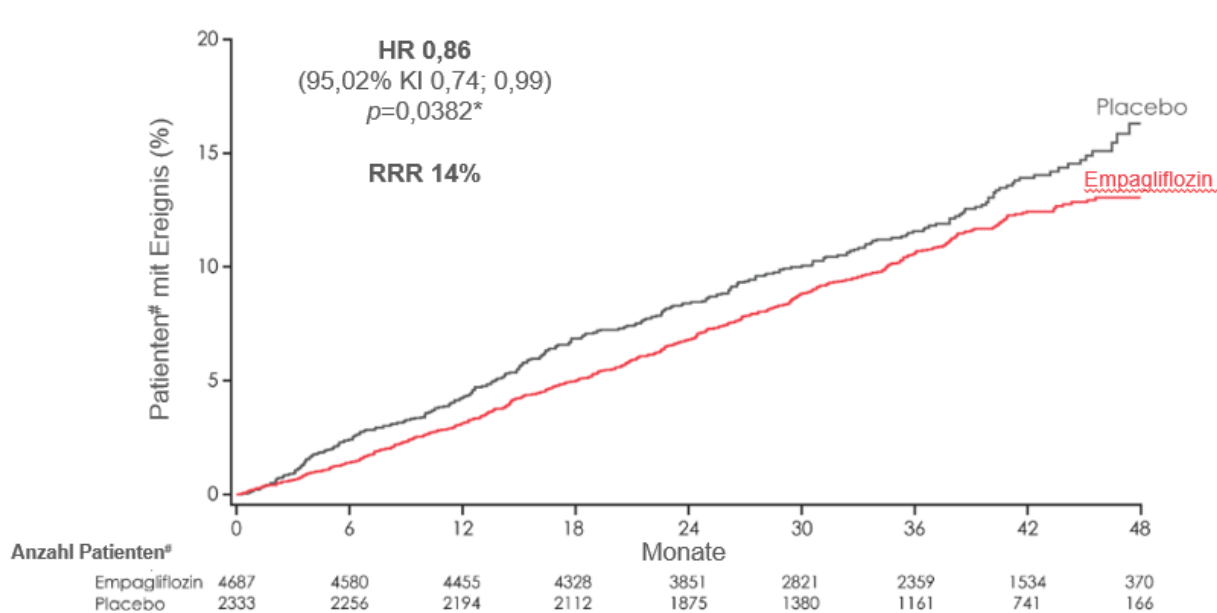
*97% der Patienten wurden mit einem ACEi oder ARB behandelt; **Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF ≤40%, NYHA-Klasse II–IV) in Ergänzung zu anderen medikamentösen Therapien der Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten. ***Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die glukosesenkende Wirksamkeit von Dapagliflozin reduziert, wenn die glomeruläre Filtrationsrate <45 mL/min beträgt. Wenn die GFR unter 45 mL/min fällt, sollte daher bei Patienten mit Diabetes mellitus eine zusätzliche glukosesenkende Behandlung in Betracht gezogen werden, falls eine weitere glykämische Kontrolle erforderlich ist.

GFR, glomeruläre Filtrationsrate; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; T2DM, Typ 2 Diabetes mellitus.

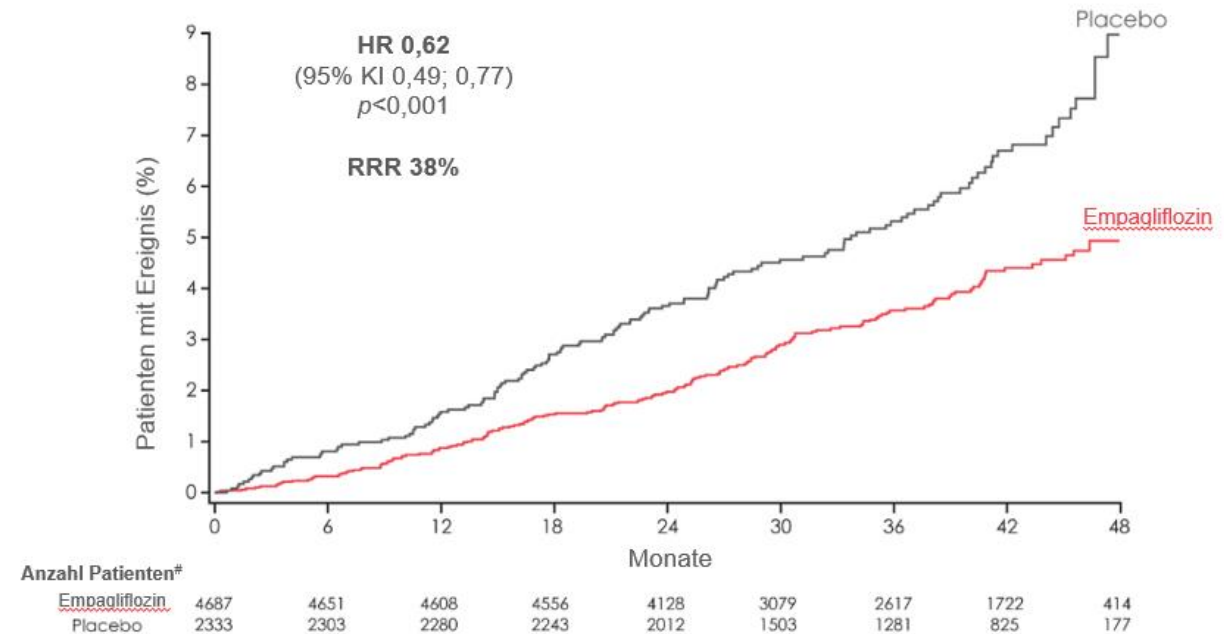
EMPA-REG OUTCOME#- CV-Endpunktstudie mit Empagliflozin

Primärer kombinierter Endpunkt 3P-MACE

bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall:



Kardiovaskulärer Tod

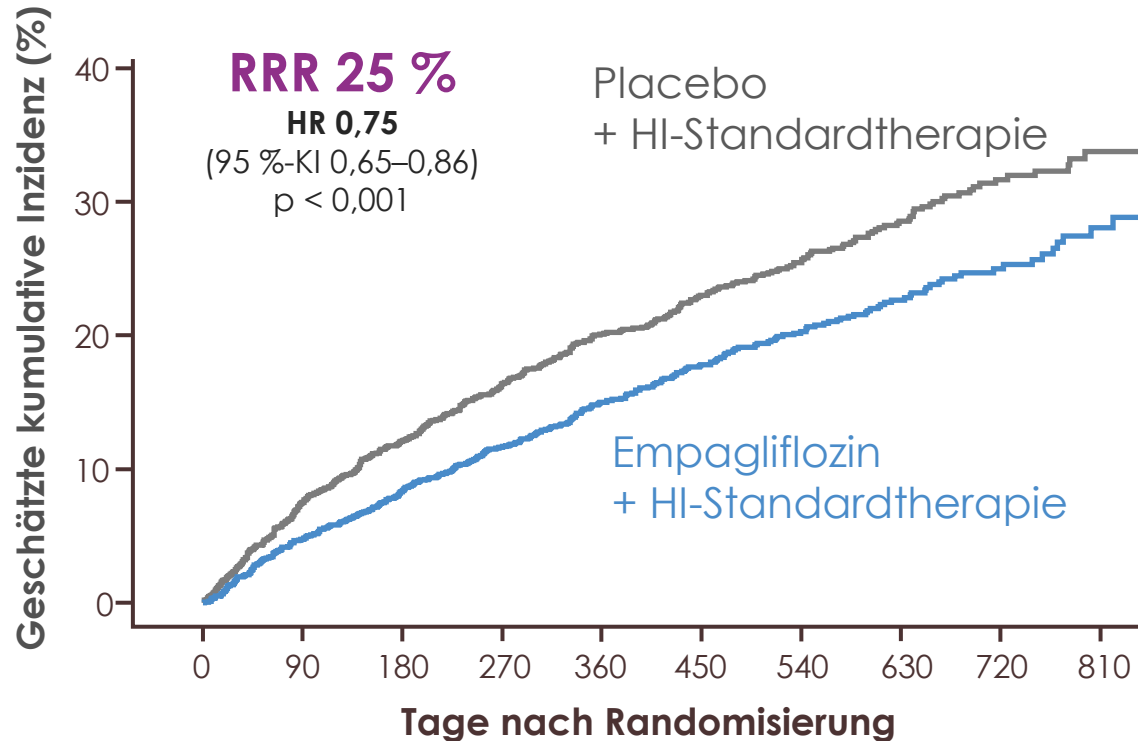


Daten als kumulative Inzidenzfunktion dargestellt. *Zweiseitige Tests wurden zum Nachweis der Überlegenheit durchgeführt (statistische Signifikanz war gezeigt wenn $p \leq 0,0498$). #Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes und koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschluss-krankheit, vorangegangenen Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Ereignis > 2 Monate). Gepoolte Daten der 10- und 25-mg-Dosierungen von Empagliflozin; unter beiden Dosierungen wurden vergleichbare Werte erzielt. Kardiovaskuläre Mortalität: HR 0,62 (95 % KI 0,49–0,77; $p < 0,0001$); Nicht-tödlicher Myokardinfarkt: HR 0,87 (95 % CI 0,7–1,09; $p = 0,2189$); Nicht-tödlicher Schlaganfall: HR 1,24 (95 % CI 0,92 – 1,67; $p = 1,638$). MACE = Major Adverse Cardiovascular Event (schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis); 3P-MACE bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall; HR, Hazard Ratio; RRR, relative Risikoreduktion. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373(22):2117-2128.

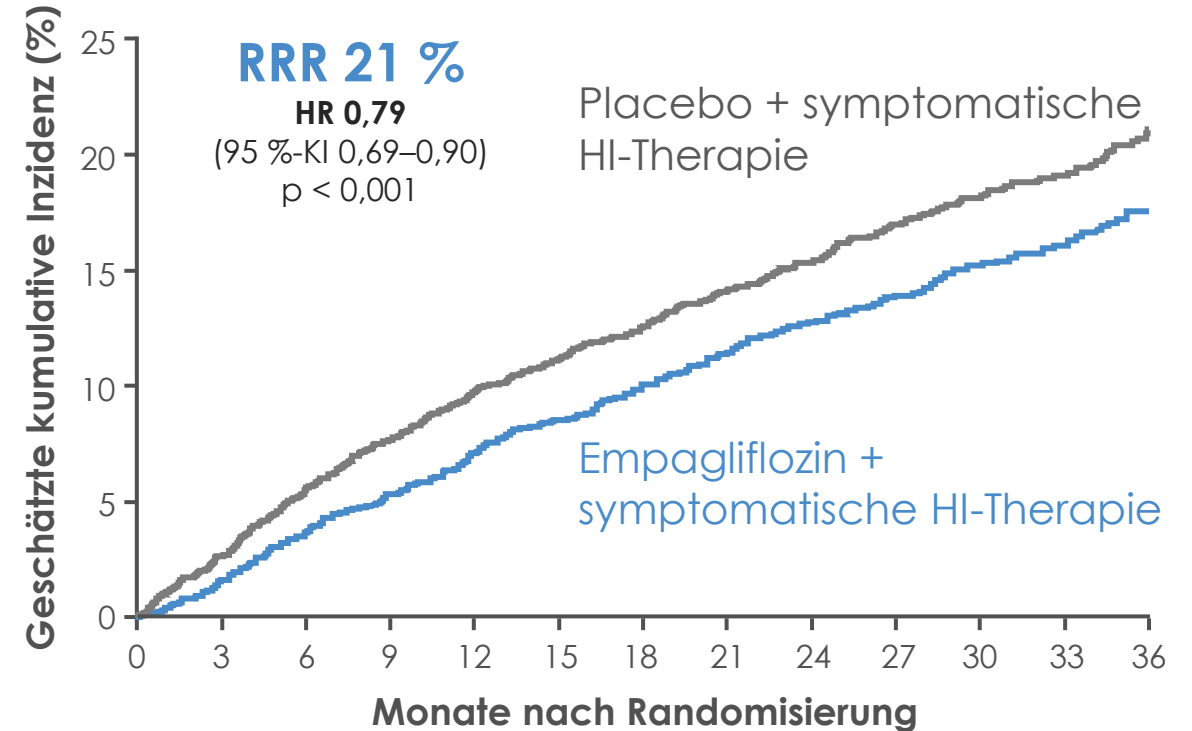
EMPEROR-Studien (Herzinsuffizienz)

Primärer Endpunkt: Empagliflozin reduzierte das Risiko für kardiovaskulären Tod oder erster Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz unabhängig von der LV-Ejektionsfraktion

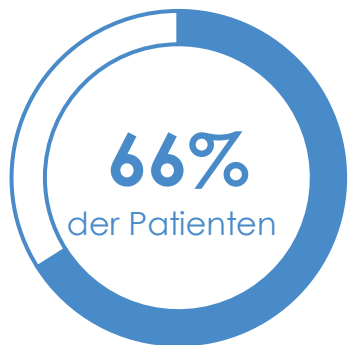
EMPEROR-Reduced (LVEF \leq 40%)¹



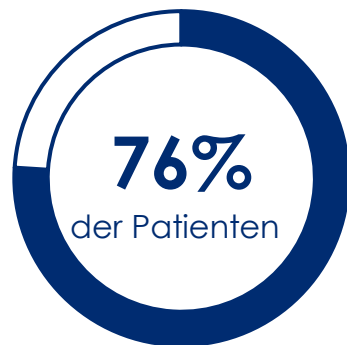
EMPEROR-Preserved (LVEF > 40%)²



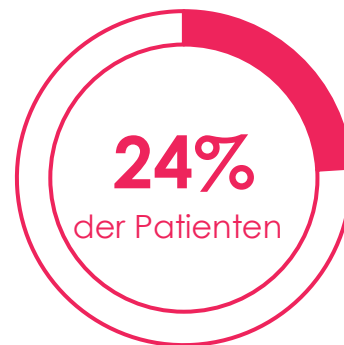
Herzinsuffizienz schränkt die Lebensqualität durch eine hohe Symptombelastung erheblich ein



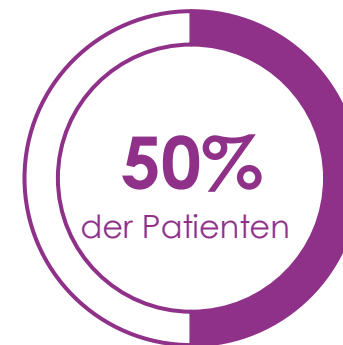
haben Einschränkungen der **Mobilität**



haben Probleme **Alltagsaktivitäten** auszuführen*



haben Schwierigkeiten, sich um sich **selbst zu kümmern**



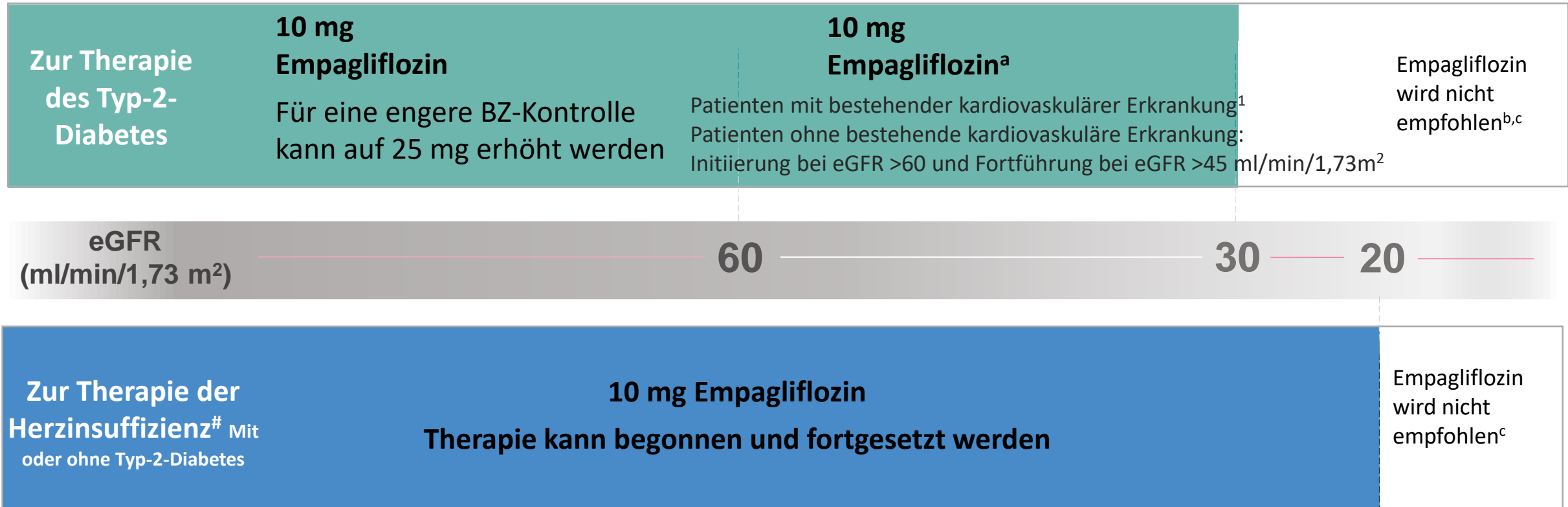
leiden unter **Angstzuständen oder Depressionen**



*z.B. Arbeit, Lernen, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten; Calvert MJ et al. Eur J Heart Fail. 2005;7:243-251.

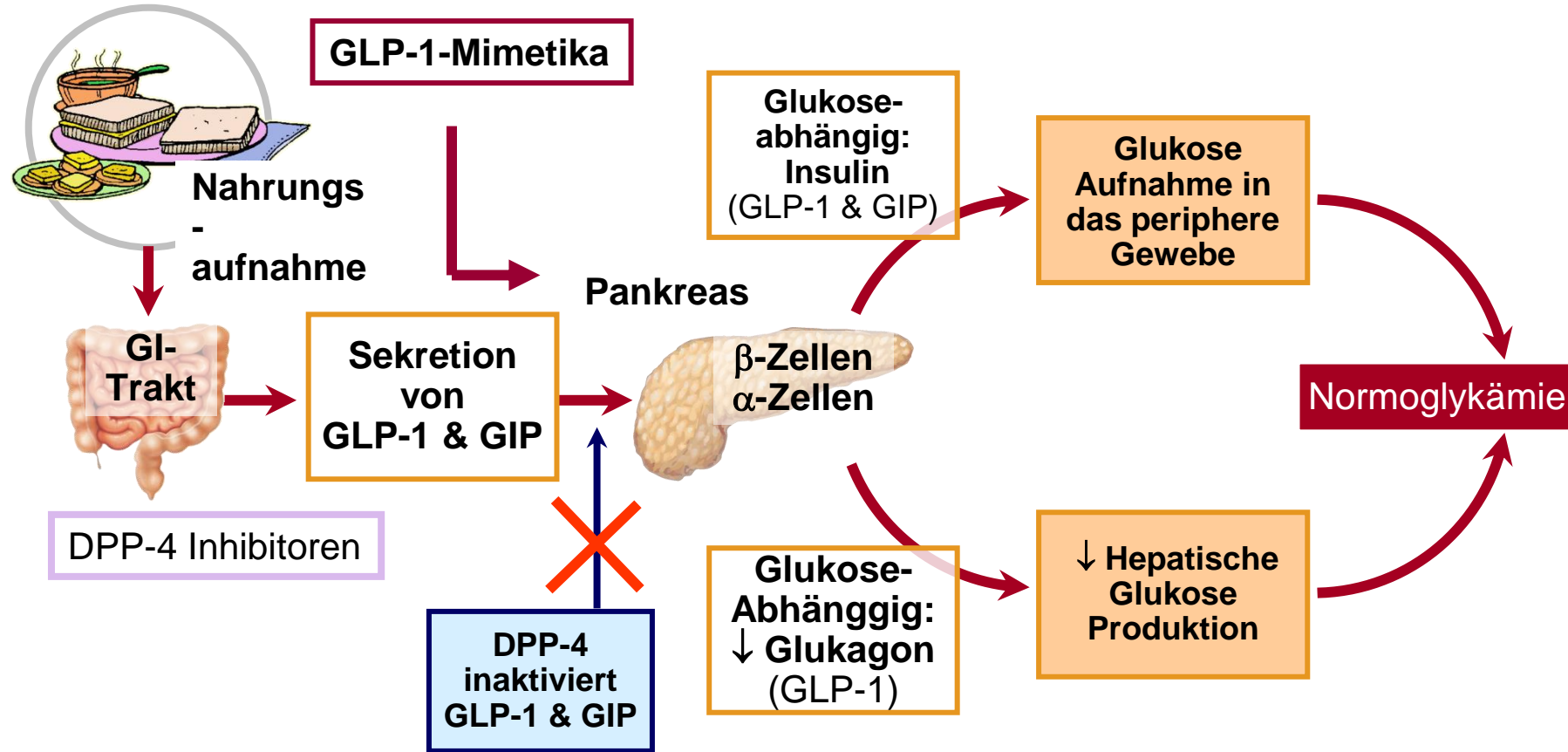
Anwendung von Empagliflozin im klinischen Alltag: Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Empfehlungen zur Dosierung von Jardiance in Abhängigkeit von der eGFR¹



^a Bei eGFR < 60 ml/min/1,73m²: Einsatz v.a. zur kardiovaskulären Risikoreduktion, aufgrund abnehmender glykämischer Wirksamkeit bei geringerer GFR ggf. andere blutzuckersenkende Substanzen in Erwägung ziehen. ^b Bei Typ-2-Diabetes mit HFrEF Initiierung und Fortführung bis eGFR 20 ml/min/1,73 m². ^c Für eine eGFR <30 (T2D) bzw. 20 (HFrEF) ml/min/1,73m² liegen aus den Studien nicht ausreichend Daten vor. Empagliflozin sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, die eine Anwendung bei diesen Patienten stützen. [#] Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II-IV). 1. Fachinformation Jardiance® (Empagliflozin), aktueller Stand.

Therapieprinzip DPP-4-Hemmern/GLP-1-Analoga



REWIND bestätigt positive kardiovaskuläre Effekte von Dulaglutid



Kardiovaskuläre Endpunkt	Dulaglutid versus Placebo*	
Gesamtmortalität ¹	HR: 0,90 [0,80;1,01]; p=0,067	
MACE-3P¹	HR: 0,88 [0,79;0,99]; p=0,026	12 % RRR
Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache ¹ (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)	HR: 0,91 [0,78;1,06]; p=0,211	
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt ¹ (einschließlich stummer Myokardinfarkte)	HR: 0,96 [0,79;1,16]; p=0,652	
Nicht-tödlicher Schlaganfall¹	HR: 0,76 [0,61;0,95]; p=0,017	24 % RRR
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) ¹	HR: 0,96 [0,79;1,15]; p=0,625	
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)^{2o}	HR: 0,76 [0,62;0,94]; p=0,010	24 % RRR
Schlaganfall mit Residuen^{2o†}	HR: 0,74 [0,56;0,94]; p=0,042	26 % RRR
Ischämischer Schlaganfall^{2o}	HR: 0,75 [0,59;0,94]; p=0,012	25 % RRR
Hämorrhagischer Schlaganfall ^{2o}	HR: 1,05 [0,55;1,99]; p=0,89	
Nicht-tödlicher Schlaganfall oder Tod jeglicher Ursache^{2o}	HR: 0,88 [0,79;0,98]; p=0,017	12 % RRR

RRR = Relative Risikoreduktion, HR = Hazard Ratio, CV = kardiovaskulär, MACE = Major Cardiovascular Events, schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse
 *Jeweils in Kombination mit Standardtherapie; ^o Hierbei handelt es sich um eine explorative Datenanalyse der REWIND Studie^{1,2}; [†]Any stroke with a modified Rankin score ≥3
 1. Gerstein HC et al. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130 | 2. Gerstein HC et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Feb;8(2):106-114.

G-BA sieht positive Outcomes der REWIND Studie

G-BA bewertet REWIND auf Grund:

- **der Anzahl der eingeschlossenen Patienten**
- **der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte** (insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Gesamtmortalität)
- **sowie der Beobachtungsdauer von im Median 5,4 Jahren**

G-BA betont statistisch signifikante Vorteile von Dulaglutid in der Kategorie Morbidität:

- **kombinierter Endpunkt 3P-MACE**
(kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall)
- Einzelkomponente **nicht tödlicher Schlaganfall**
- Endpunkt **Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion**

Dulaglutid: G-BA bestätigter Zusatznutzen

G-BA bestätigt erneut Zusatznutzen für AWARD 4 und **zusätzlich für Patienten mit Niereninsuffizienz!**

Zusatznutzen bei Patienten mit T2DM:

- 1** **in Kombination mit Insulin**
(AWARD-4-Studie)
- 2** und **moderater/schwerer Niereninsuffizienz**
in Kombination mit Insulin
(AWARD-7-Studie)

bestätigt



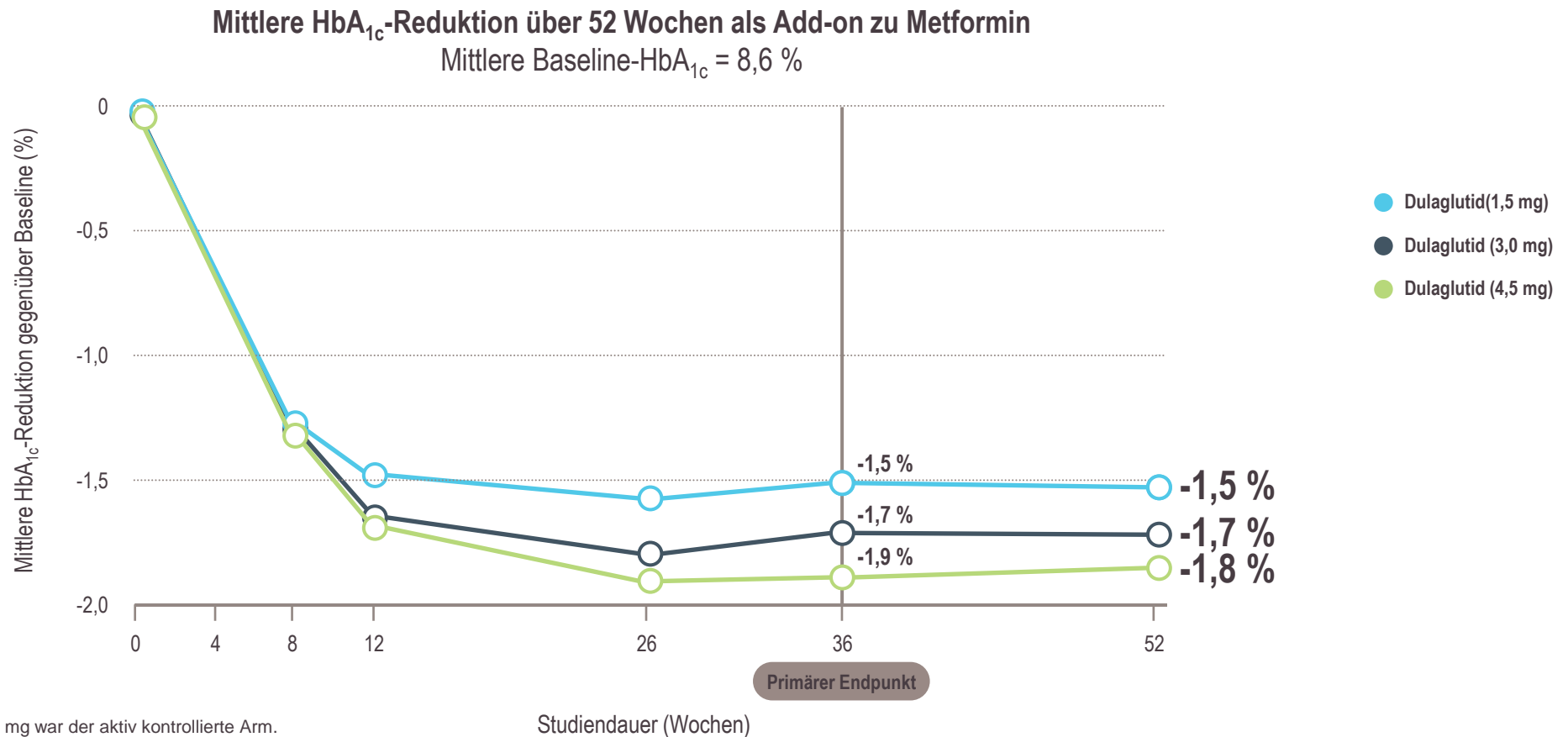
NEU



Vorteile bei der Reduktion:

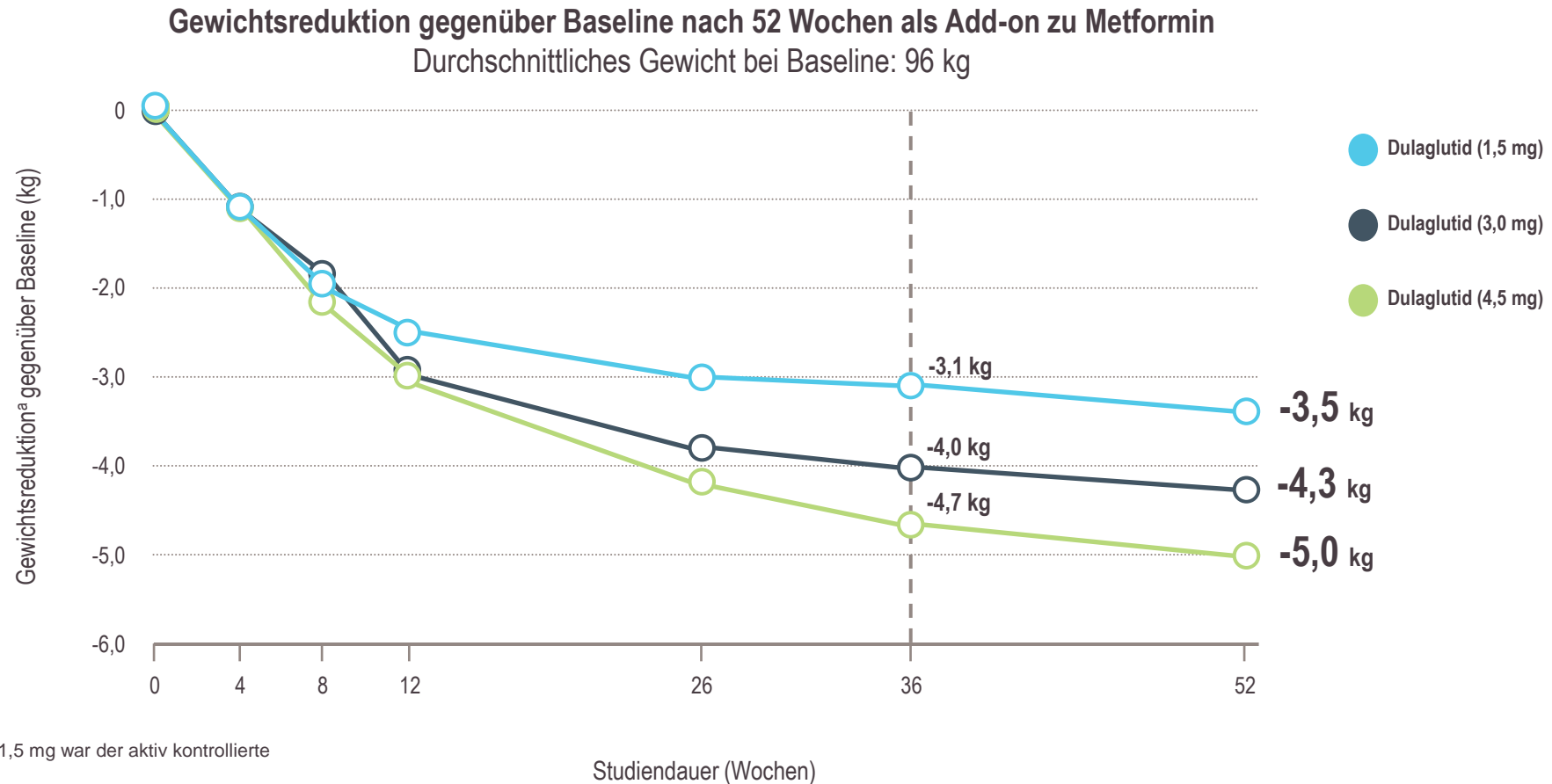
- **Schwerer unerwünschter Ereignisse**
- **Schwerer Hypoglykämien**
- **Nicht-schwerer symptomatischer, bestätigter Hypoglykämien**

AWARD-11: HbA_{1c}-Reduktion unter Dulaglutid in verschiedenen Dosierungen¹

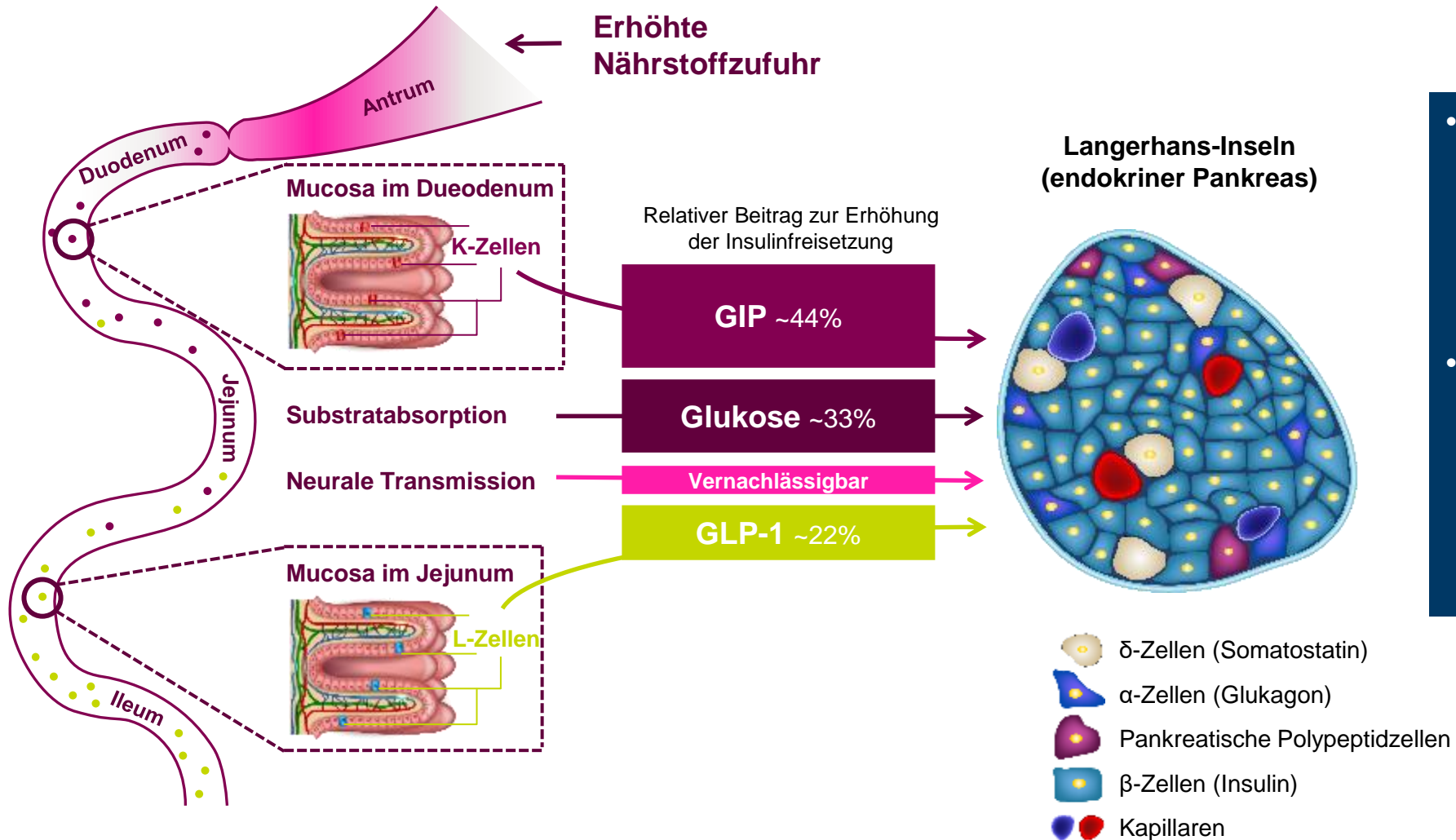


Trulicity® 1,5 mg war der aktiv kontrollierte Arm.

AWARD-11: Gewichts-Reduktion unter Dulaglutid in verschiedenen Dosierungen¹



Die Inkretin-Hormone **GIP** und **GLP-1** wirken auf den Pankreas



- Substrate im GI stimulieren die Freisetzung der Inkretin- Hormone GIP and GLP-1
- GIP und GLP-1 wirken auf die Inselzellen des Pankreas und verstärken die glukoseabhängige Insulinsekretion.

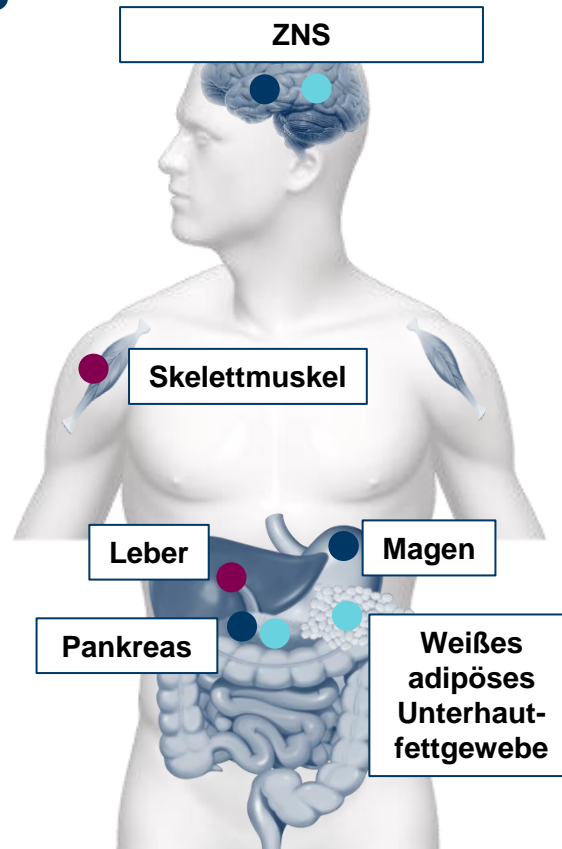
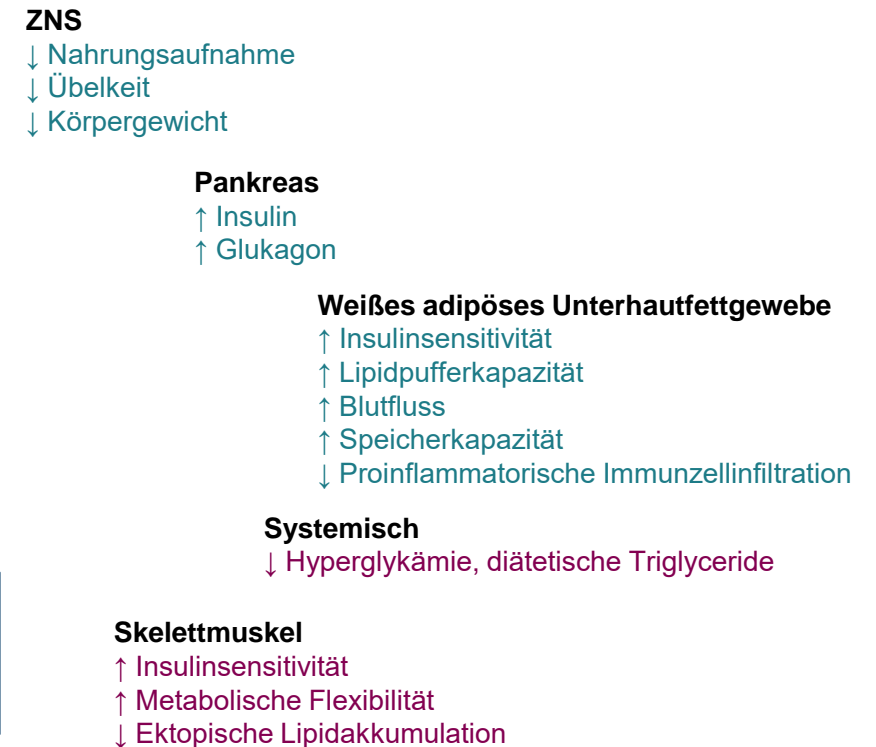
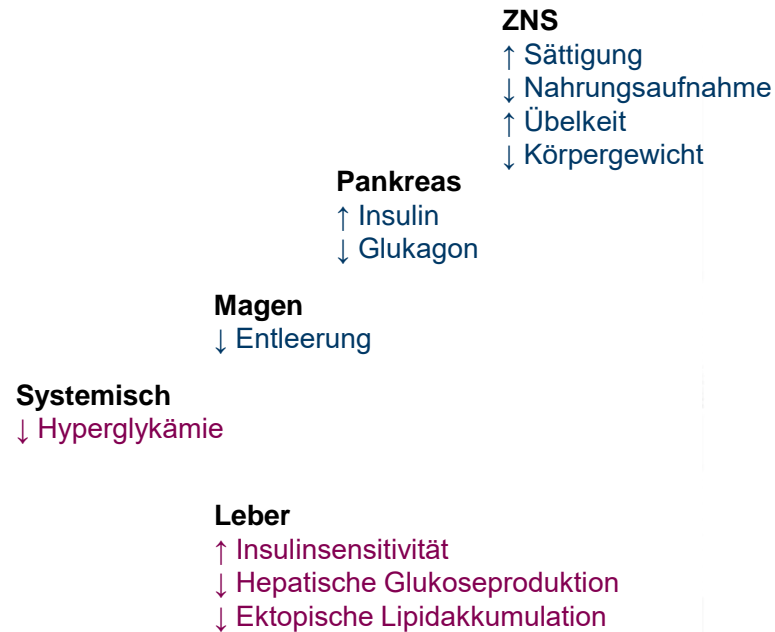
GIP, gastrisches inhibitorisches Polypeptid; PPG, postprandiale Glukose.

Modifiziert nach: Nauck MA, et al. Diabetes 2019; 68:897-900; Gasbjerg LS, et al. Diabetes 2019; 68: 906-17.

Kann die nächste Generation inkretinbasierter Therapie die Wirkung von GLP-1R und GIPR kombinieren?

GLP-1 Rezeptoragonist

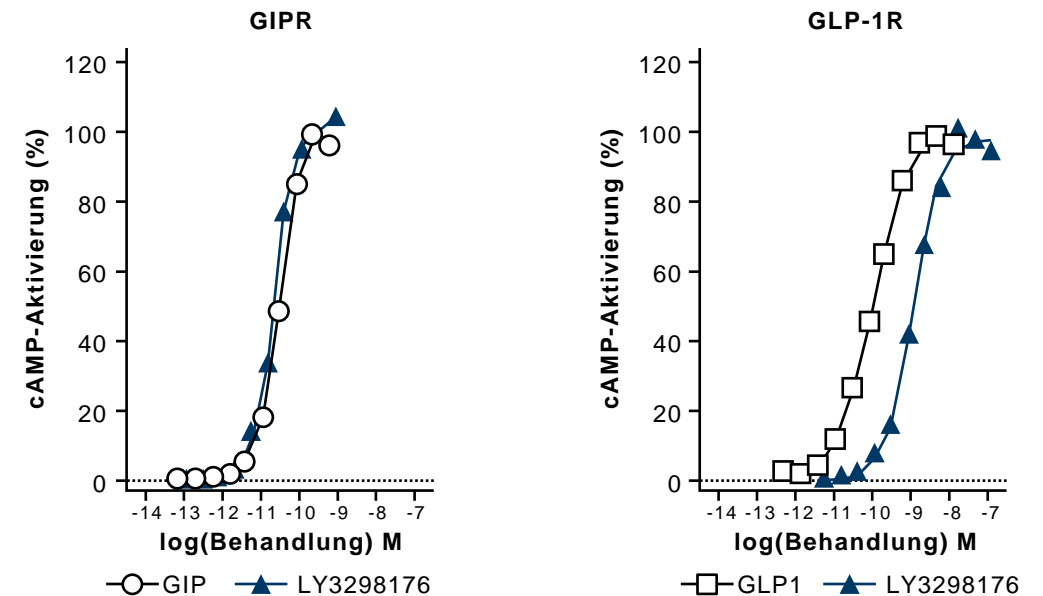
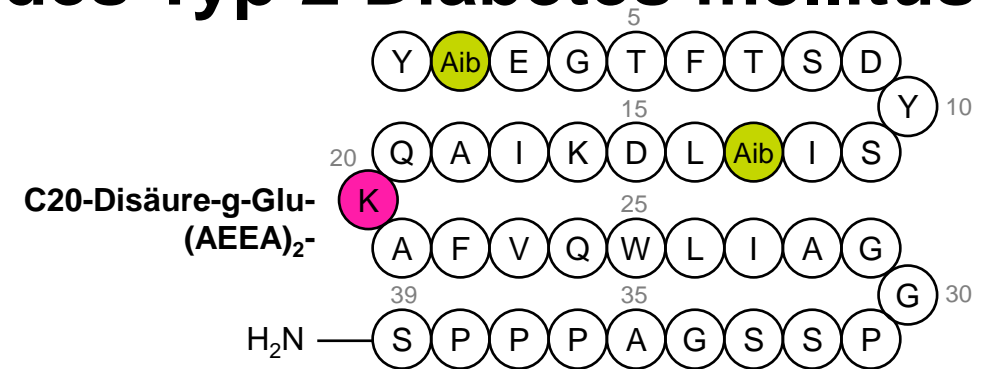
GIP Rezeptoragonist



- GLP-1-Rezeptoragonist
- GIP-Rezeptoragonist
- Indirekte Wirkung

Tirzepatid – ein neuartiger dualer GIP- und GLP-1-Rezeptoragonist zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus

- Multifunktionales Peptid, das auf der Sequenz von natürlichem GIP beruht
- Modifiziert, um sowohl an GIP- als auch GLP-1-Rezeptoren zu binden und diese zu aktivieren
- *In vitro* zeigt Tirzepatid eine höhere Potenz als natürliches GIP und eine niedrigere Potenz als natürliches GLP-1
- Tirzepatid hat eine mittlere Halbwertszeit von ca. 5 Tagen (116,7 h) und ermöglicht daher eine einmal wöchentliche Anwendung

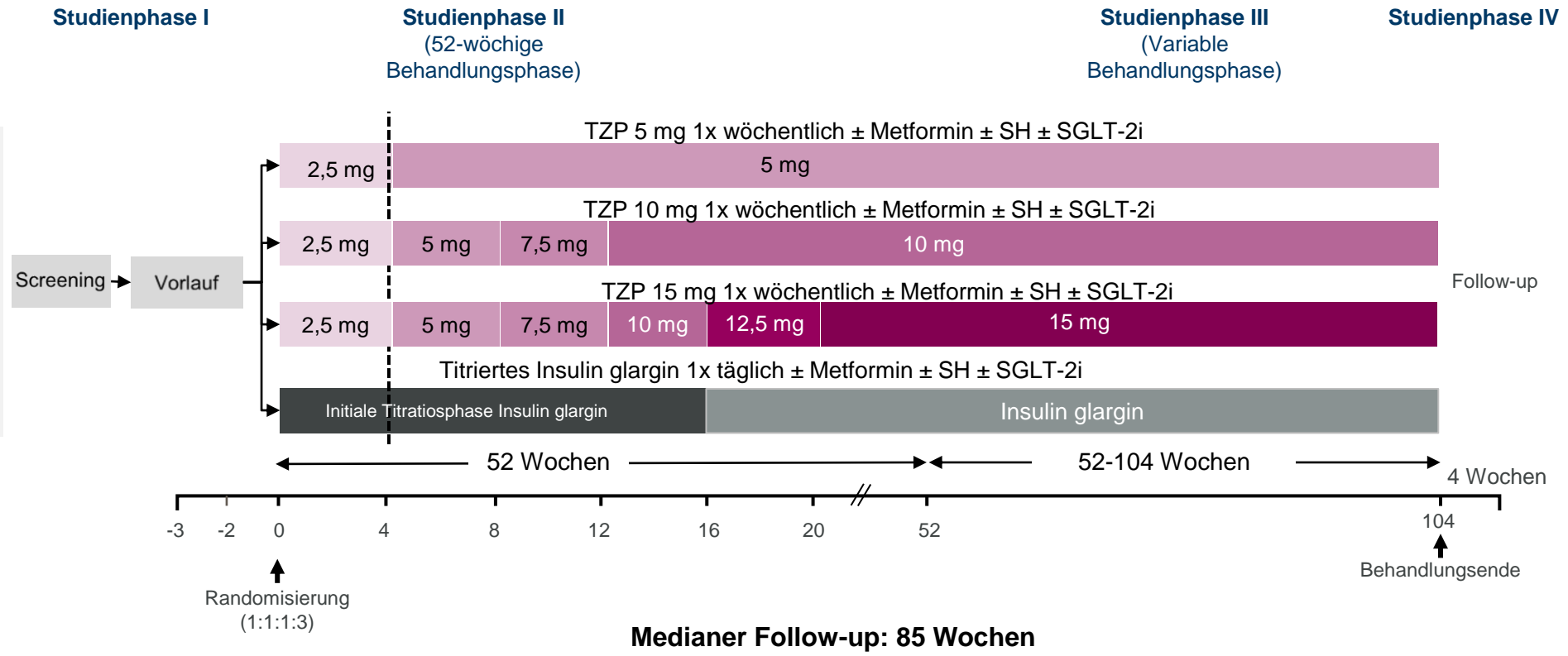


cAMP, cyclisches Adenosinmonophosphat; GIP, glukoseabhängiges insulinotropes Peptid; GIPR, glukoseabhängiges insulinotropes Peptid Rezeptor; GLP-1R, Glukagon-like Peptide-1 Rezeptor.

SURPASS-4: Effekte von Tirzepatid vs Insulin glargin bei T2DM-Patient:innen

Präspezifizierte explorative Analyse der SURPASS-4-Studie

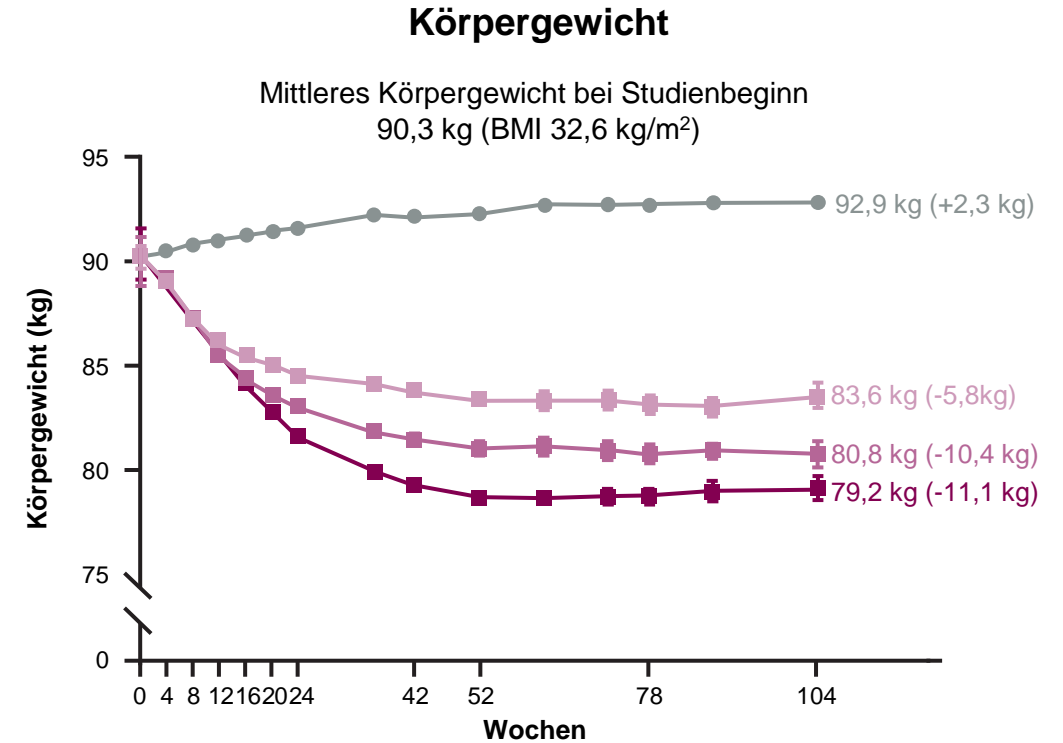
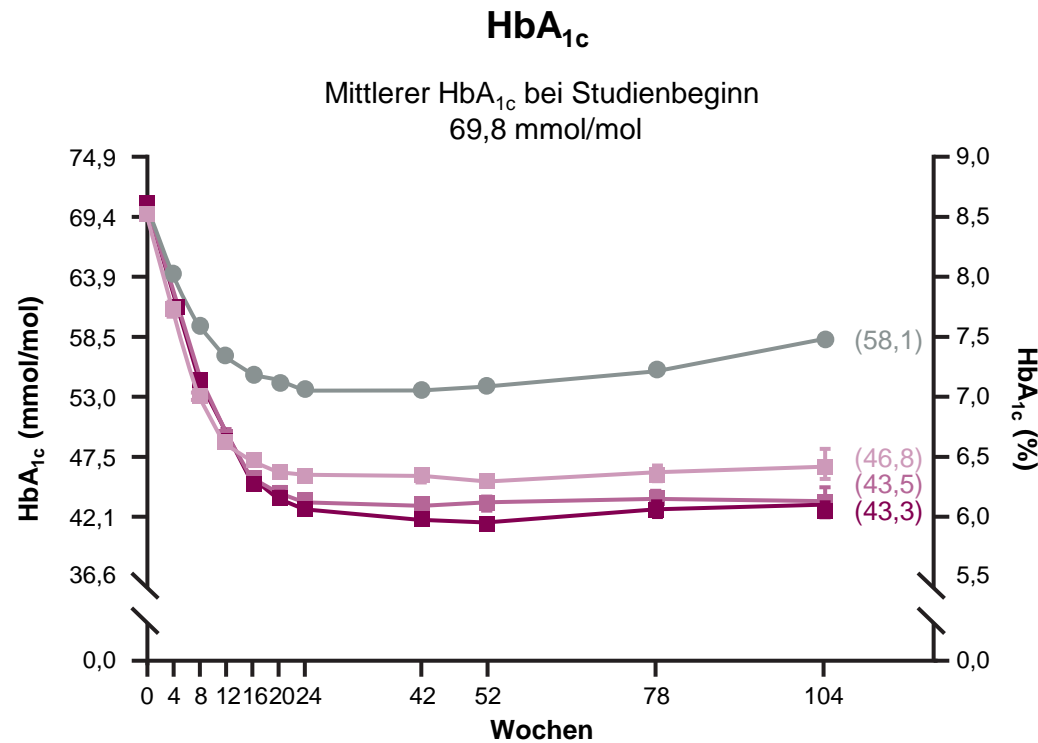
- Haupteinschlusskriterien**
- T2DM
 - HbA_{1c} ≥7,5% bis ≤10,5%
 - BMI ≥25 kg/m²
 - Erhöhtes CV-Risiko
 - Anwendung von 1–3 Antidiabetika
 - Metformin
 - SGLT-2i
 - SH



TZP, Tirzepatid.

Heerspink H, et al. Präsentiert auf dem American Diabetes Association 82nd Scientific Sessions – New Orleans and Virtual, June 3-7, 2022; 17-OR. Oral Presentations – Advancing therapeutics of Diabetic Kidney Disease.

SURPASS-4: Primärer Endpunkt HbA_{1c} und Körpergewicht über die Zeit



Anzahl Patient:innen

Tirzepatid (Gesamt)	981	863	577	105	981	864	583	105
Insulin glargin	978	887	589	94	978	891	600	97

■ Tirzepatid 5 mg
 ■ Tirzepatid 10 mg
 ■ Tirzepatid 15 mg
 ● Insulin glargin

mITT-Population (Wirksamkeitsanalysesatz). Daten sind dargestellt als LSM-Werte über die Zeit (SE); MMRM-Analyse bis zu 104 Wochen. Pfeile zeigen den Zeitpunkt der primären Endpunktanalyse. Gestrichelte Linien zeigen Werte zu Studienbeginn und gepunktete Linien zeigen Zielwerte. MMRM, Gemischtes Modell für wiederholte Messungen.

Del Prato S, et al. Lancet 2021; 398:1811-24.

Heerspink H, et al. Präsentiert auf dem American Diabetes Association 82nd Scientific Sessions – New Orleans and Virtual, June 3-7, 2022; 17-OR.

Oral Presentations – Advancing therapeutics of Diabetic Kidney Disease.

Neue Medikamente in der Diabetes Therapie

- SGLT2-Inhibitoren: (1x täglich oral)
 - **Dapagliflozin** 10mg : Zulassung zur Behandlung bei Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz
 - **Empagliflozin** 10mg : Zulassung zur Behandlung bei Herzinsuffizienz, Reduktion des kardiovaskulären Risikos
- GLP-1-RA (1x wöchentlich s.c.): Reduktion des kardiovaskulären Risikos
 - **Dulaglutid 1,5; 3,0 und 4,5**
 - **Semaglutid 0,25; 0,5 und 1,0 (2,0 in 2023 erwartet)**
- GLP-1-RA **Semglutid oral** (in 2023 erwartet)
- Inkretin-basierte Kombinationstherapie
 - Tirzepatid 5: 10 oder 15 (in 2023 erwartet)**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Dr. med. Winfried Keuthage Diabetologe DDG
Schwerpunktpraxis für Diabetes und Ernährungsmedizin Münster

www.diabetes-praxis-muenster.de